

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)
(заступник голови редакційної ради)
- Білай І. М., д-р медичних наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Глоба О. П., д-р пед. наук, проф. (м. Київ)
- Горова Е. В., канд. мед. наук, доцент (м. Київ)
(заступник голови редакційної ради)
- Добровольська Н. А., д-р псих. наук, доцент (м. Київ)
(заступник головного редактора)
- Ковальова О. В., канд. біол. наук (Велика Британія)
- 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)
- Mačiulskytė Sonata, д-р медицини, проф.
(м. Клайпеда, Литва)
- Островська С. С., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Сепідех Парчамі Газе, канд. біол. наук (м. Київ)
- Соколовський С. І., канд. мед. наук, доцент (м. Дніпро)
(заступник голови редакційної ради з міжнародної співпраці)
- Ugis Kletnieks, Dg.MBA (Латвія)
- Хворост О. П., д-р фарм. наук (м. Харків)
- Шусть В. В., канд. пед. наук, доцент (м. Київ)
(відповідальний секретар)

Електронна сторінка журналу –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

Головний редактор

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

Редакційна колегія

- Антонова-Рафі Ю. В., канд. техн. наук, доцент (м. Київ)
- Бабінець Л. С., д-р мед. наук, проф. (м. Тернопіль)
- Байбаков В. М., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
(заступник головного редактора (медицина))
- Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Запоріжжя)
(науковий редактор)
- Боднар О. І., д-р біол. наук, доцент (м. Тернопіль)
- Будняк Л. І., канд. фарм. наук, доцент (м. Тернопіль)
- Бурда Н. Є., д-р фарм. наук, доцент (м. Харків)
(заступник наукового редактора (фармація))
- Вайнорас Альфонсас, д-р мед. наук, проф. (Литва)
- Васюк В. Л., д-р мед. наук, проф. (м. Чернівці)
- Весельський С. П., д-р біол. наук, с. н. с. (м. Київ)
- Віргінія Кукула-Кох, проф. (Польща)
- Владимиров О. А., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Волошина Л. О., д-р мед. наук, проф. (м. Чернівці)
- Галкін О. Ю., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
(заступник наукового редактора (біологія))
- Гарасєв Е., д-р фарм. наук, проф. (Азербайджан)
- Гладишев В. В., д-р фарм. наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, проф. (м. Київ)
- Дроздова А. О., д-р фарм. наук, проф. (м. Київ)
- Дула Жанна, д-р наук, проф. (Мексика)
- Катеренчук І. П., д-р мед. наук, проф. (м. Полтава)
- Кириченко А. Г., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
- Журавель І. О., д-р фарм. наук, проф. (м. Харків)
- 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)
- Кончак О. О., д-р мед. наук, старший дослідник (м. Київ)
- Костіольола Вінченцо (Vincenzo Costigliola),
д-р медицини (Бельгія)
- Кузнєцова В. Ю., д-р фарм. наук, професор (м. Харків)
- Кучменко О. Б., д-р біол. наук, проф. (м. Ніжин, Чернігівська обл.)
- Марчишин С. М., д-р фарм. наук, проф. (м. Тернопіль)
(заступник головного редактора (біологія, фармація))
- Мінарченко В. М., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
- Марушко Ю. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Moskeviciene Daiva, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Ніженковська І. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Потяженко М. М., д-р мед. наук, проф. (м. Полтава)
- Пузиренко Андрій, MD, PhD (Висконсін, США)
- Разумний Р. В., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
(заступник наукового редактора (медицина))
- Рибак В. А., д-р біол. наук, проф. (м. Харків)
- Слободянюк Л. В., канд. фарм. наук, доцент (м. Тернопіль)
- Тітов Г. І., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
(заступник головного редактора (медицина, фізична терапія))
- Худецький І. Ю., д-р мед. наук, професор (м. Київ)
(заступник наукового редактора (фізична терапія, ерготерапія))
- Шаторна В. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Шумна Т. Є., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
- Ярушявіціус Гедемінас, д-р мед. наук, проф. (Литва)

© Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, 2025

© ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро, 2025

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної
і нетрадиційної медицини України», 2025

ISSN 2522-9680

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)
- Andriuk L. V., DSc (Medicine), Prof. (Lviv)

(Deputy Head of the Editorial Council)

- Bilai I. M., DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
- Hloba O. P., DSc (Pedagogy), Prof. (Kyiv)
- Gorova E. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)

(Deputy Head of the Editorial Council)

- Dobrovolska N. A., DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv)

(Deputy Editor)

- Kovalyova O. V., PhD (Biology) (United Kingdom)
- 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)
- Sokolovskiy S. I., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)

(Deputy Head of the Editorial Council for International Cooperation)

- Ugis Kletnieks, Dr.MBA (Lithuania)
- 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)
- Babinets L. S., DSc (Medicine), Prof. (Ternopil)
- Baibakov V. M., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)

(Deputy Chief Editor (Medicine))

- Bielenichev I. F., DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia)

(Science Editor)

- Bodnar O. I., DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
- Budniak L. I., PhD (Pharmacy), Associate Professor (Ternopil)
- Burda N. Ye., DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)

(Deputy Science Editor (Pharmacy))

- Veselskyi S. P., DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
- Vainoras Alfonsas, DSc (Medicine), Prof. (Lithuania)
- Vasiuk V. L., DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- Vladymyrov O. A., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Voloshyna L. O., DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- Wirginia Kukula-Koch, Prof. (Poland)
- Halkin O. Yu., DSc (Biology), Prof. (Kyiv)

(Deputy Science Editor (Biology))

- Garayev E., DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
- Hladyshch V. V., DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
- Davtian L. L., DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- Drozdova A. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- Duda Zhanna, PhD, Prof. (México)
- Katerenchuk I. P., DSc (Medicine), Prof. (Poltava)
- 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), Professor (Kharkiv)
- Kuchmenko O. B., DSc (Biology), Prof.

(Nizhyn, Chernihiv region)

- Kyslychenko V. S., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
- Kyrychenko A. H., MD, PhD, Prof. (Dnipro)
- Slobodianiuk L. V., PhD (Pharmacy), Associate Professor (Ternopil)
- Marchyshyn S. M., DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)

(Deputy Chief Editor (Biology, Pharmacy))

- 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)
- Potiazhenko M. M., DSc (Medicine), Prof. (Poltava)
- Razumnyi R. V., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)

(Deputy Science Editor (Medicine))

- Rybak V. A., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- Titov H. I., MD, PhD, Prof. (Dnipro) **(Deputy Chief Editor (Medicine, Physical therapy))**
- Khudetskyi I. Yu., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv) **(Deputy Science Editor (Physical therapy, Ergotherapy))**
- Shatorna V. F., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- Shumna T. Ye., MD, PhD, Prof. (Dnipro)
- Jarusevicius Gediminas, DSc (Medicine), Prof. (Lithuania)
- Zhuravel I. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2025

© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2025

© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2025

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



Publishing House
"Helvetica"
2025

ЗМІСТ / CONTENTS

МЕДИЦИНА MEDICINE

Іван КАТЕРЕНЧУК Фактори ризику та можливості фітозахисту при хронічних неінфекційних захворюваннях печінки (огляд літератури).....	5
Ірина НІЖЕНКОВСЬКА, Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА, Надія ГОРЧАКОВА, Віолетта НАРОХА Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану <i>in silico</i>	13
Василь КОРНАЦЬКИЙ, Алла КИРИЧЕНКО, Сергій АБРАМОВ, Інґа РОЖКОВА, Вікторія ХРАМЦОВА, Євгенія БІГУН Психологічна травма війни та її трансформація: «метакогніція в малюванні».....	22
Віктор МАЦИШИН, Анатолій КРАВЧЕНКО, Ольга МОЖАРІВСЬКА Вплив дихальних практик на психоемоційний стан та автономну нервову систему: огляд сучасних досліджень (огляд літератури).....	32
Anatoly LEVYTSKY, Oleg BURDO, Yaroslav YUZKIV, Vladyslav VELYCHKO, Vladimir MALINOVSKII, Iryna SELIVANSKA, Alla LAPINSKA, Kostiantyn PAVLENKO Study of anthocyanin content in red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration.....	44
Olena POPAZOVA, Ruslan AMINOV, Olga RYZHENKO, Lyudmyla MAKYEYEVA, Iegor FILIANSKYI, Nadiya GORCHAKOVA Therapeutic efficacy of hirudo verbana leech extract in a thermal wound model.....	53
Наталія КРАВЕЦЬ, Ніна ОЛІЙНИК Антибактеріальна ефективність рослинних препаратів та протеїнату срібла щодо збудників гострого тонзиліту (<i>Streptococcus</i> spp. і <i>Staphylococcus aureus</i>).....	62
Sergey PAVLOV, Nataliia BABENKO, Marina KUMETCHKO, Olga LITVINOVA, Vladyslav BEREZNYAKOV Experimental study of the photobiomodulation effect on wound healing: the role of cytokines and growth factors...69	69
Ebrahim JAFARZADEH SHEIKH, Inna BYELOUSOVA Addressing cardiovascular disease in primary care: a review of evidence-based preventive strategies.....	78

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY

Андрій ДМИТRENKO, Ігор ХУДЕЦЬКИЙ, Ганна МЕЛЬНИК Порушення опорно-рухового апарату в жінок після пологів: поширеність, наслідки й оцінка можливості використання дистанційної фізичної терапії.....	88
--	----

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGY. PHARMACY

Tetiana ANDRIANOVA Fungi associated with <i>Vaccinium macrocarpon</i> in Ukraine and ecological methods for the prevention of post-harvest fruit rots.....	97
Djaouida NOUASRIA, Djamila AYARI, Nora SAKHRAOUI, Wided TOUIL Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants used in traditional medicine in the Skikda region (northeast Algeria).....	109

МЕДИЦИНА MEDICINE

Ivan KATERENCHUK Risk factors and possibilities of phytoprotection in chronic non-infectious liver diseases (literature review).....	5
Iryna NIZHENKOVSKA, Olena WELCHINSKA, Nadiya GORCHAKOVA, Violetta NAROKHA Modeling/prediction of physico-chemical parameters, biological activity and pharmacokinetics of the derivative of DL-tryptophan <i>in silico</i>	13
Vasyl KORNATSKYI, Alla KYRYCHENKO, Serhiy ABRAMOV, Inga ROZHKOVA, Viktoriya KHRAMTSOVA, Evgenia BIEGUN Psychological trauma of war and its transformation: “metacognition in drawing”.....	22
Viktor MATSYSHYN, Anatolii KRAVCHENKO, Olga MOZHARIVSKA The impact of breathing practices on the psycho-emotional state and the autonomic nervous system: a review of contemporary research.....	32
Anatoly LEVYTSKY, Oleg BURDO, Yaroslav YUZKIV, Vladyslav VELYCHKO, Vladimir MALINOVSKII, Iryna SELIVANSKA, Alla LAPINSKA, Kostiantyn PAVLENKO Study of anthocyanin content in red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration.....	44
Olena POPAZOVA, Ruslan AMINOV, Olga RYZHENKO, Lyudmyla MAKYEYEVA, Iegor FILIANSKYI, Nadiya GORCHAKOVA Therapeutic efficacy of hirudo verbana leech extract in a thermal wound model.....	53
Nataliia KRAVETS, Nina OLYINYK Antibacterial efficacy of herbal preparations and silver proteinate against acute tonsillitis pathogens (<i>Streptococcus</i> spp. and <i>Staphylococcus aureus</i>).....	62
Sergey PAVLOV, Nataliia BABENKO, Marina KUMETCHKO, Olga LITVINOVA, Vladyslav BEREZNYAKOV Experimental study of the photobiomodulation effect on wound healing: the role of cytokines and growth factors...69	69
Ebrahim JAFARZADEH SHEIKH, Inna BYELOUSOVA Addressing cardiovascular disease in primary care: a review of evidence-based preventive strategies.....	78

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY

Andrii DMYTRENKO, Igor KHUDETSKYI, Hanna MELNYK Musculoskeletal disorders in postpartum women: prevalence, consequences, and assessment of the potential for remote physical therapy.....	88
---	----

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGY. PHARMACY

Tetiana ANDRIANOVA Fungi associated with <i>Vaccinium macrocarpon</i> in Ukraine and ecological methods for the prevention of post-harvest fruit rots.....	97
Djaouida NOUASRIA, Djamila AYARI, Nora SAKHRAOUI, Wided TOUIL Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants used in traditional medicine in the Skikda region (northeast Algeria).....	109

ЗМІСТ / CONTENTS

Svetlana OKRUSHKO, Pavlo VERHELES, Liudmyla YAKOVETS The effect of aqueous extracts from <i>Elymus repens</i> L. rhizomes on the germination of corn seeds.....	119
Anna MEGALINSKA, Zhanna BILYK, Valentyna BILYK, Ihor CHERNETSKIY, Yevhen DANYLENKO, Olha PANCHUK New possibilities of using <i>Acorus calamus</i> L. in phytotherapy as a medicinal product	128
Сергій РАЗАНОВ, Алла РАЗАНОВА, Антоніна ПІДДУБНА, Микола МАТВІЙЧУК, Оксана ГУСАК, Євген ІВАШКЕВИЧ, Людмила ПЕЛЕХ, Галина МУДРАК, Тетяна ГОЛУБЄВА, Олександр РАЗАНОВ Перспективи використання біологічно активних речовин бджолиного підмору у виробництві функціональної харчової сировини радіопротекторного спрямування	137
Юрій КАРПЕНКО, Володимир СВЕРДЛОВ, Світлана ПОТОЦЬКА, Павло АРАВІН, Євгеній АСМАКОВСЬКИЙ, Тетяна ІВУСЬ Систематичний огляд, особливості поширення та охорона лікарських рослин Лівобережного Полісся України в умовах зміни клімату	147
Oleksandr TKACHUK, Serhii RAZANOV, Oleg MANDRYK, Oleh BAKHMAT, Ulyana NEDILSKA, Vitalii STEPANCHENKO, Natalia PANAS, Serhii PAVKOVYCH, Iryna MAZURAK, Alla RAZANOVA Biological characteristics of <i>Melilotus officinalis</i> (L.) pall. development and environmental safety of medicinal plant raw material	157
Олександр ДОБРОВОЛЬНИЙ, Лена ДАВТЯН Якість комбінованих лікарських засобів рослинного походження відповідно до вимог Європейського Агентства лікарських засобів.....	167
Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Valerii MINUKHIN, Tetiana OSOLODCHENKO, Sergii KOLISNYK, Andrey KOMISARENKO Theoretical and practical justification of the composition of anhydrous gel "Hypericum-Derm" used for the treatment of purulent wounds caused by multidrug-resistant bacterial and fungal strains	175
Олена КУЧМИСТОВА, Наталія ЗАЯРНИЮК, Аеліта КРИЧКОВСЬКА, Олександр ШМАТЕНКО, Вікторія ТАРАСЕНКО, Борис СОБЕТОВ Обґрунтування складу та розробка технології лікувально-косметичного фітозасобу у формі бальзаму з екстрактом <i>Ipecacuanhae radix</i>	195
Yaroslava PUSHKAROVA, Galina ZAITSEVA, Sedat ACIK Analysis of Biopharmaceutics Classification System by means of chemometric methods	205
Vadym TSYVUNIN, Sergii SHTRYGOL', Dmytro LYTKIN, Andriy TARAN, Diana SHTRYGOL' Role of endogenous digitalis-like and neurotrophic factors in the anticonvulsant effect of digoxin and valproate.....	210
Наталія ДОНЕЦЬ, Світлана ПРИПЛАВКО, Олена КУЧМЕНКО, Валентина ГАВІЙ, Юлія ПАЛІВОДА Вплив метаболічно активних речовин та їх комбінацій на вміст аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіянців <i>Ginkgo biloba</i> L.	221
Liliia BUDNIAK, Roksolana BASARABA, Iryna BILYK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA Analysis of the range of medicines used for obstructive airway diseases in the context of the "Affordable medicines" state reimbursement program	228
Yelyzaveta LASTOVYCHENKO, Liudmyla SLOBODIANIUK, Larysa BOYKO, Iryna SAVCHENKO, Nataliya GARLITSKA, Liliia BUDNIAK, Mariia KHARA, Svitlana MARCHYSHYN Determination of carbohydrate content in <i>Mahonia aquifolium</i> (Pursh) Nutt.	237

Svetlana OKRUSHKO, Pavlo VERHELES, Liudmyla YAKOVETS The effect of aqueous extracts from <i>Elymus repens</i> L. rhizomes on the germination of corn seeds.....	119
Anna MEGALINSKA, Zhanna BILYK, Valentyna BILYK, Ihor CHERNETSKIY, Yevhen DANYLENKO, Olha PANCHUK New possibilities of using <i>Acorus calamus</i> L. in phytotherapy as a medicinal product	128
Serhii RAZANOV, Alla RAZANOVA, Antonina PIDUBNA, Mykola MATVIICHUK, Oksana HUSAK, Yevhen IVASHKEVYCH, Liudmyla PELEKH, Halyna MUDRAK, Tetiana HOLUBIEVA, Oleksandr RAZANOV Prospects for the use of biologically active substances from dead honeybee biomass in the production of radioprotective functional food raw materials	137
Yuriy KARPENKO, Volodymyr SVERDLOV, Svitlana POTOTSKA, Pavlo ARAVIN, Yevhenii ASMAKOVSKIY, Tetiana IVUS Systematic review, specific features of distribution and protection of medicinal plants of the Left-Bank Polissia of Ukraine in conditions of climate change.....	147
Oleksandr TKACHUK, Serhii RAZANOV, Oleg MANDRYK, Oleh BAKHMAT, Ulyana NEDILSKA, Vitalii STEPANCHENKO, Natalia PANAS, Serhii PAVKOVYCH, Iryna MAZURAK, Alla RAZANOVA Biological characteristics of <i>Melilotus officinalis</i> (L.) pall. development and environmental safety of medicinal plant raw material	157
Oleksandr DOBROVOLNYI, Lena DAVTIAN Quality of combination herbal medicinal products in accordance with requirements of European medicines agency.....	167
Олександр МАСЛОВ, Микола КОМІСАРЕНКО, Валерій МІНУХІН, Тетяна ОСОЛОДЧЕНКО, Сергій КОЛІСНИК, Андрій КОМІСАРЕНКО Теоретичне і практичне обґрунтування складу безводного гелю «гіперікум-дерм», використаного для лікування гнійних ран, викликаних мультирезистентними штамами бактерій і грибів	175
Olena KUCHMISTOVA, Nataliya ZAYARNYUK, Aelita KRYCHKOVSKA, Olexander SHMATENKO, Viktoria TARASENKO, Boris SOBETOV Substantiation of the composition and development of the technology of a therapeutic and cosmetic phytomedicinal product in the form of a balm with <i>Ipecacuanhae radix</i> extract	195
Yaroslava PUSHKAROVA, Galina ZAITSEVA, Sedat ACIK Analysis of Biopharmaceutics Classification System by means of chemometric methods	205
Vadym TSYVUNIN, Sergii SHTRYGOL', Dmytro LYTKIN, Andriy TARAN, Diana SHTRYGOL' Role of endogenous digitalis-like and neurotrophic factors in the anticonvulsant effect of digoxin and valproate.....	210
Nataliia DONETS, Svitlana PRYPLAVKO, Olena KUCHMENKO, Valentyna HAVII, Yuliia PALYVODA Influence of metabolically active substances and their combinations on the content of ascorbic acid and flavonoids in the leaves of <i>Ginkgo biloba</i> L. seedlings.....	221
Liliia BUDNIAK, Roksolana BASARABA, Iryna BILYK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA Analysis of the range of medicines used for obstructive airway diseases in the context of the "Affordable medicines" state reimbursement program	228
Yelyzaveta LASTOVYCHENKO, Liudmyla SLOBODIANIUK, Larysa BOYKO, Iryna SAVCHENKO, Nataliya GARLITSKA, Liliia BUDNIAK, Mariia KHARA, Svitlana MARCHYSHYN Determination of carbohydrate content in <i>Mahonia aquifolium</i> (Pursh) Nutt.	237

УДК 616.36-036.12-092:612.015.11]-02:616-091.819

Іван КАТЕРЕНЧУК

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36000 (ikaterenchuk@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3765-4895

SCOPUS: 6602367427

Бібліографічний опис статті: Катеренчук І. (2025). Фактори ризику та можливості фітозахисту при хронічних неінфекційних захворюваннях печінки (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 5–12, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-5>

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА МОЖЛИВОСТІ ФІТОЗАХИСТУ ПРИ ХРОНІЧНИХ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ) – це тривалі хронічні захворювання, спричинені поєднанням генетичних, фізіологічних, екологічних та поведінкових факторів. Фактори ризику неінфекційних захворювань печінки, пов'язані з надмірним вживанням алкоголю, низькою фізичною активністю, надмірною масою тіла й ожирінням, особливостями харчування, палінням і низькою іншими факторів. Фітозахист передбачає усунення несприятливого впливу факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань печінки.

Мета дослідження – проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо факторів ризику та можливостей фітозахисту при хронічних захворюваннях печінки невірусного генезу.

Матеріали та методи. Літературні й електронні джерела інформації щодо факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань печінки, можливостей фітозахисту при хронічних захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, особливостей використання лікарських рослин у складі сучасного натурального фітокомплексу.

Результати дослідження. Експериментальні дослідження, проведені на тваринах і клітинних культурах засвідчили, що природні сполуки можуть полегшувати та запобігати патологічним змінам у печінці. Клінічні дослідження свідчать про доцільність використання різноманітних лікарських рослин із гепатопротекторною дією, у тому числі у вигляді дієтичних добавок. Однією з таких дієтичних добавок є дієтична добавка «ГепатоЗахист», складовими якої є екстракт артишоку, лецитин, екстракт плодів розторопші плямистої та екстракт трави рутки лікарської.

Висновки. Результати аналізу опрацьованих джерел інформації свідчать про наявність різноманітного, часто комбінованого впливу факторів ризику на перебіг хронічних неінфекційних захворювань печінки, що диктує необхідність пошуку нових шляхів захисту печінки від пошкоджувальних факторів. Використання фітотерапевтичних комплексів із широким спектром гепатопротекторної дії є одним з ефективних шляхів зменшення несприятливого впливу пошкоджувальних чинників на функціональний стан гепатоцитів. Запропонована дієтична добавка, складовими якої є екстракт артишоку, лецитин, екстракт плодів розторопші плямистої та екстракт трави рутки лікарської, ефективно відновлює дренажну функцію жовчовивідних шляхів, запобігає розвитку застою жовчі й утворенню конкрементів у жовчному міхурі, полегшує надходження жовчі в кишечник, тим самим забезпечуючи ефективний фітозахист при хронічних неінфекційних захворюваннях печінки.

Ключові слова: хронічні неінфекційні захворювання печінки, фактори ризику, фітозахист.

Ivan KATERENCHUK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36000 (ikaterenchuk@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3765-4895

SCOPUS: 6602367427

To cite this article: Katerechuk I. (2025). Faktory ryzyku ta mozhlyvosti fitozakhystu pry khronichnykh neinfektsiynykh zakhvoriuvanniakh pechinky (ohliad literatury) [Risk factors and possibilities of phytoprotection in chronic non-infectious liver diseases (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 5–12, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-5>

RISK FACTORS AND POSSIBILITIES OF PHYTOPROTECTION IN CHRONIC NON-INFECTIOUS LIVER DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Actuality. Chronic non-infectious diseases (NIDs) are long-term chronic diseases caused by a combination of genetic, physiological, environmental and behavioral factors. Risk factors for NIDs are associated with excessive alcohol consumption, low physical activity, overweight and obesity, diet, smoking, and a number of other factors. Phytoprotection involves the elimination of the adverse effects of risk factors for chronic non-communicable liver disease.

The purpose of the study is to analyze and summarize data from literary sources on risk factors and phytoprotection options for chronic liver diseases.

Material and methods. Literary and electronic sources of information on risk factors for chronic non-infectious liver diseases, possibilities of phytoprotection in chronic diseases of the liver and biliary tract, peculiarities of using medicinal plants as part of a modern natural phytocomplex.

Result and discussion. Experimental studies conducted on animals and cell cultures have shown that natural compounds can alleviate and prevent pathological changes in the liver. Clinical studies indicate the feasibility of using various medicinal plants with hepatoprotective effects, including in the form of dietary supplements. One of such dietary supplements is the dietary supplement «HepatoProtection», which contains artichoke extract, lecithin, milk thistle fruit extract and milk thistle herb extract.

Conclusions. The results of the analysis of the processed sources of information indicate the presence of a diverse, often combined, influence of risk factors on the course of chronic non-communicable liver diseases, which necessitates the search for new ways to protect the liver from damaging factors. The use of phytotherapeutic complexes with a wide range of hepatoprotective effects is one of the effective ways to reduce the adverse effects of damaging factors on the functional state of hepatocytes. The proposed dietary supplement, which contains artichoke extract, lecithin, milk thistle fruit extract and milk thistle herb extract, effectively restores the drainage function of the biliary tract, prevents the development of bile stasis and the formation of gallstones, facilitates the flow of bile into the intestine, thereby providing effective phytoprotection in chronic non-infectious liver diseases.

Key words: chronic non-infectious liver diseases, risk factors, phytoprotection.

Вступ. Актуальність. Хронічні неінфекційні захворювання печінки – це тривалі хронічні захворювання, спричинені поєднанням генетичних, фізіологічних, екологічних та поведінкових факторів (Baden, 2021; Boburyov, 2017). Вони включають алкогольну хворобу печінки, стеатозну хворобу печінки, пов'язану з метаболічною дисфункцією, аутоімунні захворювання печінки та рак печінки. Ці захворювання є основними захворюваннями печінки, які все частіше діагностуються у всьому світі (Pang, 2022; Tacke, 2024).

За захворювання печінки спричиняють приблизно два мільйони смертей на рік, що ставить їх на 11-ге місце серед найпоширеніших причин смерті у світі та становить приблизно 4 % усіх смертей загалом (Devarbhavi, 2023, pp. 516–537).

Нещодавно з'явилася концепція стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, замість раніше використовуваної неалкогольної жирової хвороби печінки. Згідно з визначенням, стеатотична хвороба печінки (СХП) – це хвороба печінки за наявності одного або кількох кардіометаболічних факторів ризику та відсутності надмірного вживання алкоголю. СХП наразі є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у світі (Tacke, 2024, pp. 492–542).

Фактори ризику неінфекційних захворювань печінки пов'язані з надмірним вживанням алкоголю, низькою фізичною активністю, надмірною масою тіла й ожирінням, особливостями харчування, палінням і низькою інших факторів (Budreviciute, 2020, p. 574111).

Основними факторами, які сприяють розвитку метаболічно асоційованої хвороби печінки (МАХП), є інсулінорезистентність, ожиріння або основний метаболічний синдром (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та діабет). Високий індекс маси тіла збільшує смертність від раку печінки та частоту первинного раку печінки. Ожиріння є незалежним фактором ризику виникнення та смертності від первинного раку печінки (Sohn, 2021, pp. 157–174).

Щодо визначення ролі алкоголю, то слід відзначити, що згідно зі звітами ВООЗ за 2016 рік, приблизно 5,3 % усіх смертей у світі були спричинені вживанням алкоголю, що еквівалентно приблизно 3 мільйонам смертей у всьому світі (Aslam, 2023, pp. 88–102). Хронічне вживання алкоголю є фактором ризику у 20–50% випадків цирозу печінки у всьому світі (Gaviria, 2016, pp. 27–35).

Дослідження 175 німецьких пацієнтів із центрів первинної медичної допомоги виявило, крім алкоголю, інші фактори ризику фіброзу та цирозу печінки, включно із супутнім ожирінням та діабетом (Michel, 2024, pp. 11–21).

Куріння тютюну, як показують дослідження та метааналізи, значно пов'язане з неалкогольною жировою хворобою печінки (Akhavan Rezayat, 2018; Jang, 2023; Jung, 2019).

Нікотин, що міститься в цигарках, посилює стеатоз печінки через посилення оксидативного стресу, апоптоз печінкових клітин та інактивацію протеїнази, активованої аденозин-5-монофосфатом, що призводить до посилення печінкового ліпогенезу. Це також пов'язано зі збільшенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів плазми та інсулінорезистентності, а також зі зниженням рівня холестерину ЛПВЩ у плазмі, що пов'язано з виникненням діабету, який також є фактором ризику неінфекційних захворювань печінки (Ge, 2024, pp. 113–118).

Мета дослідження – проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо факторів ризику та можливостей фітозахисту при хронічних захворюваннях печінки невірусного генезу й обґрунтувати доцільність фітозахисту печінки.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних та електронних джерел інформації щодо факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань печінки, можливостей фітозахисту при хронічних захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, особливостей використання лікарських рослин

у складі сучасного натурального фітокомплексу. Пошук літературних джерел інформації проведений в електронних базах Google за 2010–2025 роки за ключовими словами «хронічні неінфекційні захворювання печінки», «ризик», «фактори», «фітопротекція», «артишок», «лецитин», «розторопша» і «рутка лікарська».

Результати дослідження та їх обговорення. Фітозахист при хронічних захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів передусім передбачає використання гепатопротекторних засобів, тобто медикаментів або харчових добавок, які використовуються як допоміжний засіб для лікування гострого та хронічного вірусного гепатиту, цирозу печінки, профілактики гепатоцелюлярної карциноми, а також інших захворювань печінки.

Експериментальні дослідження, проведені на тваринах і клітинних культурах засвідчили, що природні сполуки можуть полегшувати та запобігати патологічним змінам у печінці.

Останнім часом істотна увага приділяється лікарським травам з гепатопротекторними, антиоксидантними та імунними властивостями. Рослини містять численні фітохімічні речовини, включно з поліфенолами, фенольними кислотами, кумаринами, танінами, лігнанами та лігнінами.

У нинішніх умовах у лікуванні захворювань печінки, крім етіологічно значущих препаратів, широко використовуються антигепатотоксичні та гепатопротекторні засоби. Гепатопротекторні препарати або харчові добавки використовуються як додаткове лікування токсичних уражень печінки, гострого та хронічного вірусного гепатиту, цирозу й інших захворювань печінки.

Гепатопротекторні хімічні речовини містяться у великій кількості лікарських трав, деякі з яких виявилися дуже ефективними при різних ураженнях печінки. Ці сполуки включають силімарин, куркумін, пікроризу та куткозид, філантин та гіпофілантин, гліциризин, берберин, лютеолін, кверцетин та інші (Negi, 2008, pp. 746–772). Встановлено, що ці сполуки захищають клітини печінки від різних токсинів, ішемічних пошкоджень, радіоактивного випромінювання, інтоксикації залізом і гепатотропних вірусів (Luper, 1998, pp. 410–421).

Експерименти на тваринах та клітинних культурах показують, що природні сполуки можуть зменшувати патологічні зміни в печінці (Domitrović, 2009; Nacz, 2006, pp. 1523–1542).

Сучасна фітотерапія – це ідеальне поєднання традиційного досвіду та результатів сучасної науки. Сьогодні хімічний склад основної ефектив-

ної речовини зазвичай відомий, і критерії використання лікарських трав слід раціоналізувати й залишати експертам. Це особливо важливо в разі поєднання лікарських трав і застосування з іншими ліками. FDA має стандарти для приготування всіх харчових добавок, включно з лікарськими травами. FDA вимагає, щоб інгредієнти, перелічені на етикетці, дійсно були присутні в самому продукті і щоб не було шкідливих токсинів, наприклад пестицидів. FDA може вилучити дієтичні добавки з ринку, якщо є повідомлення про небажану подію через забруднення, неправильну ідентифікацію, неправдивий список або заяви і якщо вони не відповідають належній клінічній практиці (GMP). Запропоновані покращання чинних регуляторних вимог включені до онлайн-таблиць токсичності дієтичних добавок у серії, щоб завчасно попередити споживачів, клініки, корпорації та уряди про можливі серйозні побічні ефекти. Вони також можуть прискорити швидкість реагування під час нагляду за маркетинговою фазою IV, що дасть змогу уряду мати свої регуляторні повноваження (Brown, 2017, pp. 449–471). Дієтичні добавки здатні підсилити лікувальний або гепатопротекторний ефект протягом тривалого часу, не мати побічних ефектів та органічно поєднуватись із призначеними медикаментозними засобами.

Однією з таких дієтичних добавок є дієтична добавка «ГепатоЗахист», складовими якої є екстракт артишоку, лецитин, екстракт плодів розторопші плямистої та екстракт трави рутки лікарської.

Артишок посівний – *Cynara scolymus* L. – це високо цінована рослина в сучасній фітотерапії. Цілющі властивості виявлені лише в листі, а не в квітках. Найважливішими активними речовинами артишоку є кофейна кислота та її ефіри (цинарин); концентрація яких значно знижується в процесі сушіння (<https://fitomarket.com.ua/ua/fitoblog/artishok-polza-i-vred-primenenie-svoystva>). Серед інших інгредієнтів – хлорогенова кислота, сесквітерпенові лактони та флавоноїди. Він має жовчогінну, антиоксидантну та гепатопротекторну дію. Артишок знижує рівень холестерину в крові; використовується в разі диспепсії, втрати апетиту та подразнення товстої кишки; допомагає запобігти утворенню жовчних каменів на основі холестерину та використовується як засіб для дренажу жовчних шляхів (Bundy, 2008, pp. 668–675).

Артишок – досить безпечна рослина. Однак іноді він може викликати алергічну реакцію. Протипоказаннями до вживання артишоку є обструкція жовчних проток та алергія на артишок (Wang, 2003, pp. 601–608).

Лецитин (*Lecithin*). Лецитин є основою для побудови клітин печінки, яка на 50 % складається із цієї речовини (https://belok.ua/blog/ua/leczytyn-shho-cze/?srsltid=AfmBOorPz5k_2738ZeZ2N2R-YWBJUm8jr3J2QR9E6daAKfGdbK25i2Cx). Тому не дивно, що рослинні фосфоліпіди входять до складу деяких гепатопротекторних ліків, які допомагають швидко відновити печінкову тканину. Препарати з лецитином призначають у разі ожиріння печінки, гепатитів, цирозів.

Лецитин для печінки, серця та мозку виступає як антиоксидант. Він також допомагає очищати кров від отрут і токсинів, у тому числі від молекул етилового спирту та сивушних олій. Крім того, фосфоліпіди стимулюють синтез і регулюють склад жовчі, перешкоджаючи утворенню каменів у жовчному міхурі. До складу дієтичної добавки «Гепато-Захист» входить соняшниковий лецитин, який має істотні переваги перед соєвим (https://vitaherb.com.ua/soniashnykovyy-abo-soievyy-letsytyn/#google_vignette):

- соняшниковий лецитин не є ГМО-продуктом;
- лецитин із соняшника рідше викликає алергічні реакції порівняно з соєвим;
- не містить ізофлавонів, які впливають на функцію щитоподібної залози;
- соняшниковий лецитин не містить рослинних гормонів, тож він безпечний для чоловіків і не викликає гормональних змін у жінок;
- має у своєму складі велику кількість олеїнової та лінолевої кислоти, які зменшують ризик серцево-судинних захворювань;
- у складі цього виду в 1,5 раза більше фосфатидилхолінів, ніж у соєвому;
- фосфоліпіди соняшнику мають більші гепатопротекторні властивості, ніж фосфоліпіди сої;
- є більш біологічно активним, ніж соєвий;
- має нейтральні смак і запах.

Розторопша плямиста (*Silybum marianum* L.) використовується для лікування захворювань печінки у традиційній медицині понад 2000 років. Стандартизований екстракт розторопші плямистої (силімарин) містить флавонолігнани (силібін А, силібін В, ізосилібін А, ізосилібін В, силіхристин та силідіанін), жирні кислоти та поліфенольні сполуки (Saller, 2008, pp. 9–20). Ці компоненти мають синергетичний позитивний вплив на метаболізм організму людини, зокрема на функцію печінки. Найбільш біологічно активною сполукою розторопші є силібін, який міститься переважно в насінні та плодах рослини (Abenavoli, 2010, pp. 1423–1432). Силібін проявляє антиоксидантну активність, захи-

щаючи гепатоцити від пошкоджень, спричинених вільними радикалами та перекисним окисненням ліпідів. Він має антифібротичну дію, пригнічуючи активацію зірчастих клітин печінки, тим самим зменшуючи фіброз (Stepanov, 2022, pp. 97–106). Крім того, силібін діє як бар'єр проти токсинів, запобігаючи їх потраплянню в клітини печінки. Завдяки цим властивостям розторопша має значний потенціал у профілактиці та лікуванні захворювань печінки (Abenavoli, 2010, pp. 1423–1432).

Ба більше, коли силімарин вводили протягом чотирьох тижнів мишам з ожирінням, викликаним дієтою, спостерігалось покращання внутрішньопечінкового накопичення ліпідів, рівня тригліцеридів у плазмі та рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ (Ni, 2016, pp. 1073–1081).

За даними Song et al., в експерименті на модельних мишах було показано, що силімарин (200 мг/кг) знижує оксидативний стрес. Цього було досягнуто шляхом введення етанолу в дозі 5 г/кг маси тіла кожні 12 год, загалом три дози. До того ж терапія силімарином зупинила зниження рівню глутатіону та перекисного окиснення ліпідів, а також підвищення рівня TNF- α та аланін-аміотрансферази (Song, 2006, pp. 407–413).

Протягом багатьох років силімарин використовувався як гепатопротекторна речовина у фундаментальних дослідженнях, і оскільки додаткові дослідження демонструють значення цієї речовини в лікуванні різних захворювань печінки, очікується, що використання цієї речовини лише зростатиме. Однак лікування силімарином не використовується часто, оскільки воно потребує доказів, добре організованих випробувань і стандартизації методів оцінки терапевтичного успіху, особливо в багатообіцяючому випадку СХП (Federico, 2017, p. 191).

Розторопша плямиста є однією з найкращих рослин для захисту та детоксикації печінки. У багатьох країнах світу рослина зареєстрована як фітопрепарат. Цілющою частиною розторопші плямистої є її плоди, тобто насіння. Проведені численні дослідження *in vitro*, дослідження на тваринах, а також клінічні дослідження на людях. Однак остаточні висновки щодо впливу й ефективності цієї рослини досі не зроблені. Що можна сказати з упевненістю, так це те, що вона має гепатопротекторну та гепаторегенеративну дію, а також підвищує рівень глутатіонів у печінці (Afzal, 2024, pp. 539–549). Вона не провокує жовчовиділення, тому її можна використовувати у випадках, коли класичні дренажні рослини вважаються протипоказаними. Рослина вважається нетоксичною та придатною для тривалого викори-

стання без перерв. Зазвичай її використовують у разі ураження печінки, спричиненого алкоголем, жирової дистрофії печінки, неалкогольного стеатогепатиту й ураження печінки, спричиненого токсинами та ліками, а також як допоміжну терапію в лікуванні хронічного гепатиту та цирозу печінки (Bethesda, 2020). Однак вона також дуже корисна для контролю рівня цукру та холестерину в крові. Лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С призвело до зниження сироваткових показників ураження печінки, але без значного впливу на віремію (Torres, 2004, pp. 69–74). У низці досліджень силібінін, фармакологічно найактивніша флавонолігнанова сполука в силімарині, значно покращив клінічні симптоми та біохімічні показники функції печінки при гострому та хронічному гепатиті (Ahmed-Belkacem, 2010, pp. 1112–1122), алкогольній хворобі печінки та пошкодженні печінки, спричиненому ліками (Ferenci, 2008, pp. 1561–1567). Силібінін виявився дуже сильним інгібітором зірчастих клітин печінки людини *in vitro*. Вони вважаються основними продуцентами позаклітинного матриксу, відповідального за створення сполучної тканини, яка зазвичай зустрічається в разі фіброзу печінки (Falasca, 2020, p. 57411).

Рутка лікарська (*Fumaria officinalis* L). Відповідно до клінічних і фармакологічних досліджень препарати рутки лікарської активізують жовчовиділення. Завдяки унікальному хімічному складу трава рутки має широкий спектр впливу на організм: діуретичний, антигіпертензивний, спазмолітичний, антихолінергічний, антигістамінний. Наявність калієвих з'єднань в екстракті рутки лікарської уможлиблює її застосування як сечогінний засіб. Дубильні речовини у складі рутки мають антисептичну і протизапальну дію. Загалом трава рутки чинить загальнозміцнювальну дію на людський організм, його імунну та нервову системи.

Тривале застосування екстракту рослини не викликає звикання, організм сприймає його відмінно, стан здоров'я не погіршується. Завдяки застосуванню екстракту стабілізуються процеси утворення й виділення жовчі, налагоджується вироблення секрету травних залоз, поліпшується травлення, апетит, знижується активність бродильних і гнильних процесів у кишечнику, віліковуються закрепи.

Екстракт рутки підвищує секреторну функцію шлунка, перистальтику шлунково-кишкового тракту, стимулює утворення жовчі та її виділення, також має антисептичну, сечогінну й невелику проносну дію. Експериментально встановлена висока протизапальна активність рутки лікарської. Для досягнення

більшого ефекту лікування печінки та жовчовивідних шляхів рекомендовано одночасне застосування препаратів екстракту рутки лікарської і плодів розторопші плямистої (<https://fitoapoteka.com.ua/shop/trava-dymyanka/?srsltid=AfmBOopgvUKhgKCFZlduKdOlnbyoxOtlblWP8ffbz75im-X1lQyp2CFm>).

Як фітопротекторний засіб запропоновано сучасний натуральний фітокомплекс «ГепатоЗахист», до складу якого входять екстракт артишоку 10:1 – 30 мг (еквівалентно 300 мг артишоку), лецитин 200 мг у вигляді природних фосфоліпідів із соняшнику, екстракт сухий трави рутки лікарської 10:1 – 13 мг (еквівалентно 130 мг екстракту сухої трави рутки лікарської, екстракт сухий плодів розторопші плямистої 60 %, що відповідає 70 мг силімарину («ГепатоЗахист». Інструкція до застосування).

Згідно із затвердженою інструкцією до застосування «ГепатоЗахист» ефективно відновлює дренажну функцію жовчовивідних шляхів, запобігаючи розвитку застою жовчі, утворенню конкрементів у жовчному міхурі, полегшує надходження жовчі в кишечник.

Фітокомплекс доцільно застосовувати в разі стеатозної хвороби печінки, гепатозів, стеатозів, хронічних гепатитів різної етіології та цирозів печінки, дискінезії жовчовивідних шляхів та постхолецистектомічного синдрому. Доцільно застосовувати по 1 капсулі 2 рази на добу, за 10–15 хвилин до їди. Також дієтичну фітодобавку доцільно використовувати як підтримуючу терапію у загальному курсі лікування печінкових розладів та із супутніми захворюваннями й ураженнями печінки.

Висновки. Результати аналізу опрацьованих джерел інформації свідчать про наявність різноманітного, часто комбінованого, впливу факторів ризику на перебіг хронічних неінфекційних захворювань печінки, що диктує необхідність пошуку нових шляхів захисту печінки від пошкоджувальних факторів. Використання фітотерапевтичних комплексів із широким спектром гепатопротекторної дії є одним з ефективних шляхів зменшення несприятливого впливу пошкоджувальних чинників на функціональний стан гепатоцитів. Запропонована дієтична добавка, складовими якої є екстракт артишоку, лецитин, екстракт плодів розторопші плямистої та екстракт трави рутки лікарської, ефективно відновлює дренажну функцію жовчовивідних шляхів, запобігає розвитку застою жовчі й утворенню конкрементів у жовчному міхурі, полегшує надходження жовчі в кишечник, тим самим забезпечуючи ефективний фітозахист при хронічних неінфекційних захворюваннях печінки.

ЛІТЕРАТУРА

- Abenavoli L., Capasso R., Milic N., Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010 Oct. Vol. 24 (10). P. 1423–32. <https://doi.org/10.1002/ptr.3207>.
- Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L., Wychowski C., Pallier C., Brillet R., Pohl R.T., Pawlotsky J.M. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology.* 2010 Mar. Vol. 138 (3). P. 1112–22. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.053>.
- Afzal U., M. Muslim, S.M.K. Raza, A. Afzal, M. Jawad, M. Akram, I. Akram, M.B. Arain. Milk thistle and its therapeutic potential in liver disorders: a comprehensive review. *Intl J Agric Biol.* 2024. Vol. 32. P. 539–549.
- Akhavan Rezayat A., Dadgar Moghadam M., Ghasemi Nour M., Shirazinia M., Ghodsi H., Rouhbakhsh Zahmatkesh M.R., Tavakolizadeh Noghabi M., Hoseini B., Akhavan Rezayat K. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicin.* 2018. 6. 5050312117745223. DOI: 10.1177/2050312117745223. <https://doi.org/10.1177/2050312117745223>.
- Артишок: користь та шкода, застосування, властивості. URL: <https://fitomarket.com.ua/ua/fitoblog/artishok-polza-i-vred-primenenie-svoystva>.
- Aslam A., Kwo P.Y. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology.* 2023. Vol. 13 (1). P. 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>.
- Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R. et al. COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine.* 2021. Vol. 384 (5). P. 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Bethesda M.D. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Jan 21, 2020. PMID: 31643176.
- Bobyryov V.M., Kulishov S.K., Vakhnenko A.V., Vlasova O.V. Genetic algorithm for making pharmacotherapy decision in the patients with multimorbidity: approaches for clinicians. *Wiad Lek.* 2017. Vol. 70 (6 pt 1). P. 1142–1145.
- Brown A.C. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association.* 2017. Vol. 107 (Pt A). P. 449–471. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.001>.
- Budreviciute A., Damiati S., Sabir D.K., Onder K., Schuller-Goetzburg P., Plakys G., et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in public health.* 2020. Vol. 8. 574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.
- Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H.C. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology.* 2008. Vol. 15 (9). P. 668–675. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.
- Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology.* Vol. 79 (2). P. 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
- Domitrović R., Jakovac H., Tomac J., Šain I. Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversal by luteolin. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009. Vol. 241. P. 311–321. DOI: 10.1016/j.taap.2009.09.001.
- Falasca K., Ucciferri C., Mancino P., Vitacolonna E., De Tullio D., Pizzigallo E., et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *Journal of medical virology.* 2008. Vol. 80 (11). P. 1900–1906. <https://doi.org/10.1002/jmv.21292>.
- Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules.* 2017. Vol. 22 (2). P. 191. DOI: 10.3390/molecules22020191. PMID: 28125040; PMCID: PMC6155865.
- Ferenci P., Scherzer T.M., Kerschner H., Rutter K., Beinhardt S., Hofer H., Schöniger-Hekele M., Holzmann H., Steindl-Munda P. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology.* 2008. Nov. Vol. 135 (5). P. 1561–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.072. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18771667.
- Gaviria C.M.M., Correa Arango G., Navas N.M.C. Alcohol, Cirrhosis, and Genetic Predisposition. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* 2016. Vol. 31. P. 27–35. Google Scholar.
- HepatoZachyst. Instrukcja do zastosowania. Vysnovoc derzhavnyi sanitarnj-epidemiologichnoyi expertysy TU U.008-43116749-001. 2021.
- Ge X., Lu J., Yu C., Guo W., Tian T., Xu X., Ding Y., Gao J., Zhao W., Zhou X., Diao Q., Ma H., Zhang Q., Song C., Shen H. Associations Between Active, Passive Smoking and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2024. Vol. 12 (1). P. 113–118. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00165. Epub 2023 Sep 19. PMID: 38250464; PMCID: PMC10794269.
- Jang Y.S., Joo H.J., Park Y.S., Park E.C., Jang S.I. Association between smoking cessation and non-alcoholic fatty liver disease using NAFLD liver fat score. *Front Public Health.* 2023. Feb 17. Vol. 11. 1015919. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1015919. PMID: 36875368; PMCID: PMC9982128.
- Jung H.S., Chang Y., Kwon M.J., Sung E., Yun K.E., Cho Y.K., Shin H., Ryu S. Smoking and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2019. Mar. Vol. 114 (3). P. 453–463. DOI: 10.1038/s41395-018-0283-5. PMID: 30353055.
- Лецитин: що це, користь і шкода, як приймати лецитин. URL: https://belok.ua/blog/ua/leczytyn-shho-cze/?srsid=AfmBOOrP-z5k_2738ZeZ2N2R-YWBJUm8jr3J2QR9E6daAKfGdbK25i2Cx.
- Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern Med Rev.* 1998. Dec. Vol. 3 (6). P. 410–21. PMID: 9855566.
- Michel M., Doll M., Albert N., Morgenstern M., Behr A., Maxeiner S., Labenz C., Galle P.R., Schattenberg J.M. Obesity and harmful alcohol consumption are predictors for advanced liver disease in the disease management program for type 2 diabetes. *United European Gastroenterol J.* 2024 Feb. Vol. 12 (1). P. 11–21. DOI: 10.1002/ueg2.12511. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38206118; PMCID: PMC10859704.
- Naczki M., Shahidi F. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2006. Aug 28. Vol. 41 (5). P. 1523–42. DOI: 10.1016/j.jpba.2006.04.002. Epub 2006 Jun 6. Erratum in: *J Pharm Biomed Anal.* 2007 Jan 17. Vol. 43 (2). P. 798. PMID: 16753277.
- Negi A.S., Kumar J.K., Luqman S., Shanker K., Gupta M.M., Khanuja S.P. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. *Medicinal research reviews.* 2008. 28(5). 746–72. doi: 10.1002/med.20115. Erratum in: *Med Res Rev.* 2008 Sep. Vol. 28(5). 821. PMID: 17979145.
- Ni X., Wang H. Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Transl Res.* 2016 Feb 15. Vol. 8 (2). P. 1073–81. PMID: 27158393. PMCID: PMC4846950.

Pang Y., Han Y., Yu C., Kartsonaki C., Guo Y., Chen Y., et al. The role of lifestyle factors on comorbidity of chronic liver disease and cardiometabolic disease in Chinese population: A prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022. 28. 100564. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100564. PMID: 35991535; PMCID: PMC9386629.

Saller R., Brignoli R., Melzer J., & Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forschende Komplementarmedizin.* 2008. Vol. 5 (1). P. 9–20. <https://doi.org/10.1159/000113648>.

Sohn W., Lee H.W., Lee S., Lim J.H., Lee M.W., Park C.H., Yoon S.K. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2021. Vol. 27 (1). P. 157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>.

Song Z., Deaciuc I., Song M., Lee D.Y., Liu Y., Ji X., McClain C. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2006. Vol. 30 (3). P. 407–13. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00063.x. PMID: 16499481; PMCID: PMC4217313.

Соняшниковий або соєвий лецитин: який краще вибрати і в чому між ними різниця. URL: https://vitaherb.com.ua/soniashnykovyy-abo-soievyiy-letsytyn/#google_vignette.

Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу. *Гастроентерологія.* 2013. № 2.48. С. 97–106. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.2.48.2013.86164>.

Tacke F., Horn P., Wong V.W.-S., Ratzliff V., Bugianesi E., Francque S., Zelber-Sagi S., Valenti L., Roden M., Schick F., et al. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024. Vol. 81 (3). P. 492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.

Torres M., Rodríguez-Serrano F., Rosario D.J., Rodríguez-Perez F., Toro D.H. Does Silybum marianum play a role in the treatment of chronic hepatitis C? *Puerto Rico health sciences journal.* 2004. Vol. 23 (2 Suppl). P. 69–74.

Трава дим'янка лікарська – рутка. URL: <https://fitoapoteca.com.ua/shop/trava-dymyanka/?srsltid=AfmBOopgyUKhgKCF-ZlduKdOlnbyoxOtlblWP8fbz75im-Xl1Qyp2CFm>.

Wang M., Simon J.E., Aviles I.F., He K., Zheng Q.Y., Tadmor Y. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J Agric Food Chem.* 2003. Vol. 51 (3). P. 601–8. DOI: 10.1021/jf020792b. PMID: 12537429.

REFERENCES

Abenavoli, L., Capasso, R., Milic, N., & Capasso, F. (2010). Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy research: PTR*, 24 (10), 1423–1432. <https://doi.org/10.1002/ptr.3207>.

Afzal, U., Muslim, M., Raza, S.M.K., Afzal, A., Jawad, M., Akram, M., Akram, I., Arain, M.B. (2024). Milk thistle and its therapeutic potential in liver disorders: a comprehensive review. *Intl J Agric Biol.* 32, 539–549.

Ahmed-Belkacem, A., Ahnou, N., Barbotte, L., Wychowski, C., Pallier, C., Brillet, R., et al. (2010). Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology*, 138 (3), 1112–1122. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.053>.

Akhavan Rezayat, A., Dadgar Moghadam, M., Ghasemi Nour, M., Shirazinia, M., Ghodsi, H., Rouhbakhsh Zahmatkesh, M. R., et al. (2018). Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicine*, 6, 2050312117745223. <https://doi.org/10.1177/2050312117745223>.

Artyshok: koryst ta shkola, zastosuvannya, vlastyvoli [Artichoke: benefits and harms, uses, properties]. Retrieved from <https://fitomarket.com.ua/ua/fitoblog/artishok-polza-i-vred-primenenie-svoystva> [in Ukrainian].

Aslam, A., & Kwo, P.Y. (2023). Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 13 (1), 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>.

Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 384 (5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.

Bethesda, M.D. (2020). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Jan 21, PMID: 31643176.

Bobyryov, V.M., Kulishov, S.K., Vakhnenko, A.V., & Vlasova, O.V. (2017). Genetic algorithm for making pharmacotherapy decision in the patients with multimorbidity: approaches for clinicians. *Wiad Lek*, 70 (6 pt 1), 1142–1145.

Brown, A.C. (2017). An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 107 (Pt A), 449–471. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.001>.

Budreviciute, A., Damiani, S., Sabir, D.K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., et al. (2020). Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in public health*, 8, 574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.

Bundy, R., Walker, A.F., Middleton, R.W., Wallis, C., & Simpson, H.C. (2008). Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 15 (9), 668–675. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.

Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., Nartey, Y.A., Pose, E., & Kamath, P.S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology*, 79 (2), 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.

Domitrović, R., Jakovac, H., Tomac, J., & Šain, I. (2009) Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversal by luteolin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 241, 311–321. DOI: 10.1016/j.taap.2009.09.001.

Falasca, K., Ucciferri, C., Mancino, P., Vitacolonna, E., De Tullio, D., Pizzigallo, E., et al. (2008). Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *Journal of medical virology*, 80 (11), 1900–1906. <https://doi.org/10.1002/jmv.21292>.

Federico A, Dallio M, Loguercio C. (2017). Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*, 22 (2). 191. DOI: 10.3390/molecules22020191. PMID: 28125040; PMCID: PMC6155865.

Ferenci, P., Scherzer, T.M., Kerschner, H., Rutter, K., Beinhardt, S., Hofer, H., et al. (2008). Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 135 (5), 1561–1567.

Gaviria, C.M.M., Correa Arango, G., & Navas, N.M.C. (2016). Alcohol, Cirrhosis, and Genetic Predisposition. *Rev. Colomb. Gastroenterol*, 31, 27–35. Google Scholar.

Ge X., Lu J., Yu C., Guo W., Tian T., Xu X., et al. (2024). Associations Between Active, Passive Smoking and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*, 24, 12 (1), 113–118. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00165. Epub 2023 Sep 19. PMID: 38250464; PMCID: PMC10794269.

- Jang, Y.S., Joo, H.J., Park, Y.S., Park, E.C., & Jang, S.I. (2023). Association between smoking cessation and non-alcoholic fatty liver disease using NAFLD liver fat score. *Frontiers in public health*, 11, 1015919. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1015919>.
- Jung, H.S., Chang, Y., Kwon, M.J., Sung, E., Yun, K.E., Cho, Y.K., et al. (2019). Smoking and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *The American journal of gastroenterology*, 114 (3), 453–463. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0283-5>.
- Letsytyn: shcho tse, koryst i shkoda, yak pryymaty letsytyn [Lecithin: what is it, benefits and harms, how to take lecithin]. Retrieved from https://belok.ua/blog/ua/leczytyn-shho-cze/?srltid=AfmBOorPz5k_2738ZeZ2N2R-YWBJUm8jr3J2QR9E6daAKf-GdbK25i2Cx [in Ukrainian].
- Luper, S. (1998). A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 3 (6), 410–421.
- Michel, M., Doll, M., Albert, N., Morgenstern, M., Behr, A., Maxeiner, S., et al. (2024). Obesity and harmful alcohol consumption are predictors for advanced liver disease in the disease management program for type 2 diabetes. *United European gastroenterology journal*, 12 (1), 11–21. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12511>.
- Naczek, M., & Shahidi, F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41 (5), 1523–1542. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.002>.
- Negi, A.S., Kumar, J.K., Luqman, S., Shanker, K., Gupta, M.M., & Khanuja, S.P. (2008). Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. *Medicinal research reviews*, 28 (5), 746–772. <https://doi.org/10.1002/med.20115>.
- Ni, X., & Wang, H. (2016). Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *American journal of translational research*, 8 (2), 1073–1081.
- Pang, Y., Han, Y., Yu, C., Kartsonaki, C., Guo, Y., Chen, Y., et al. (2022). The role of lifestyle factors on comorbidity of chronic liver disease and cardiometabolic disease in Chinese population: A prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*, 28, 100564. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100564. PMID: 35991535; PMCID: PMC9386629.
- Saller, R., Brignoli, R., Melzer, J., & Meier, R. (2008). An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forschende Komplementarmedizin*, 5 (1), 9–20. <https://doi.org/10.1159/000113648>.
- Sohn, W., Lee, H. W., Lee, S., Lim, J. H., Lee, M. W., Park, C. H., et al. (2021). Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and molecular hepatology*, 27 (1), 157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>.
- Song, Z., Deaciuc, I., Song, M., Lee, D.Y., Liu, Y., Ji, X., et al. (2006). Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 30 (3), 407–413. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00063.x>.
- Sonyashnykovyy abo soyevyv letsytyn: yakyy krashche vybraty i v chomu mizh nymy riznytsya [Sunflower or soy lecithin: which is better to choose and what is the difference between them]. Retrieved from https://vitaherb.com.ua/sonyashnykovyy-abo-soievyv-letsytyn/#google_vignette [in Ukrainian].
- Stepanov, Y., & Filippova O. (2013). Steatoz i steatohepatyt – tryhery pechinkovoho fibrohenezu [Are Steatosis and Steatohepatitis Triggers of Hepatic Fibrogenesis]. *Gastroenterologia*, 2.48, 97–106 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.2.48.2013.86164>.
- Tacke, F., Horn, P., Wong, V.W.-S., Ratzl, V., Bugianesi, E., Francque, S., Zelber-Sagi, S., Valenti, L., Roden, M., Schick, F., et al. (2024). European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*, 81 (3), 492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.
- Torres, M., Rodríguez-Serrano, F., Rosario, D. J., Rodríguez-Perez, F., & Toro, D. H. (2004). Does Silybum marianum play a role in the treatment of chronic hepatitis C? *Puerto Rico health sciences journal*, 23 (2 Suppl), 69–74.
- Trava dymianka likarska – rutka [Herb officinalis – rutabaga Herb officinalis – rutabaga]. Retrieved from <https://fitoapoteka.com.ua/shop/trava-dymyanka/?srltid=AfmBOopgvUKhgKCFZlduKdOlnbyoxOtlblWP8fbz75im-X1lQyp2CFm> [in Ukrainian].
- Wang, M., Simon, J.E., Aviles, I.F., He, K., Zheng, Q.Y., & Tadmor, Y. (2003). Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J Agric Food Chem*, 51 (3), 601–8. DOI: 10.1021/jf020792b. PMID: 12537429.

Стаття надійшла до редакції: 23.04.2025

Стаття прийнята до друку: 11.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Автору статті належить концепція і дизайн дослідження; збір та аналіз матеріалу; написання тексту; редагування.

Електронна адреса для листування з авторами: ikaterenchuk@ukr.net

УДК 615.221 + 615.217.22

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Надія ГОРЧАКОВА

докторка медичних наук, професорка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Віолетта НАРОХА

кандидат фармацевтичних наук, доцентка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (v.narokha@ntu.ua)

ORCID: 0000-0001-7676-0223

SCOPUS: 56993769600

Бібліографічний опис статті: Ніженковська І., Вельчинська О., Горчакова Н., Нароха В. (2025). Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану *in silico*. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 13–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>

МОДЕЛЮВАННЯ/ПРОГНОЗУВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИКИ ПОХІДНОЇ DL-ТРИПТОФАНУ *IN SILICO*

Актуальність. Останнім часом кардіотонічні засоби неглікозидної будови виступають альтернативно серцевим глікозидам, які мають значну кількість істотних недоліків – обмежена результативність у терапії серцевої недостатності, побічні ефекти, які переважають користь від застосування. Пошук сучасних неглікозидних кардіотонічних засобів продовжується, необхідно зазначити, що однією з перспективних молекул виявилася молекула дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), в основі якої лежить скаффолд триптофану (2-аміно-3-(1H-індол-3-іл) пропіонова кислота) із фрагментом буриштинової кислоти. Триптофан – це ароматична (D, L)-амінокислота, присутня в більшості рослинних білків. Особливо багаті на триптофан соєві боби, кеї, кедрові горішки, фісташки й арахіс. В умовах доклінічних досліджень, проведених у різних лабораторіях країни, отримано позитивні результати інотропної дії суфану на ізольованих папілярних м'язах щури та людини, на тваринах, за умов експериментальної гострої серцевої недостатності. Суфан має антигіпоксичні та кардіопротекторні властивості, а також стимулює активацію скорочувальної активності міокарда. Однак розрахункові дослідження взаємозв'язку структура – активність та фармакокінетичних параметрів *in silico* суфану раніше не проводилися. Тому моделювання та прогнозування властивостей суфану, що включає його об'єктну модель та модель властивостей, дозволить розробити нові теоретичні і практичні підходи, до роботи із цією біологічно активною речовиною, розширити коло її потенційних фармакологічних властивостей. Аналіз взаємозв'язку структура – активність і фармакокінетики *in silico* суфану потребує стандартизованих методів – комп'ютерних програм прогнозування Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim – головного інструментарію для прогнозування та визначення ідентичності сполуки, її фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики. Тому імплементація у фармацевтичний і фармакокінетичний аналіз суфану сучасного комп'ютерного прогнозування залишається актуальною та забезпечує продовження його цілеспрямованого дослідження в майбутніх експериментах.

Мета дослідження – імплементація стандартизованих методів комп'ютерного прогнозування властивостей суфану за допомогою програм Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim для дослідження взаємозв'язку структура – активність та фармакокінетичних параметрів розподілу *in silico* молекули суфану.

Матеріал і методи. Хімічна структура молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), характеристики стандартних зразків похідних буриштинової кислоти та (D, L)-триптофану (Atlas of Standard Spectra, Spectral Line Table, програмне забезпечення Thermo Scientific, бібліотеки спектрів), комп'ютерний аналіз, за допомогою Swiss TargetPredictio, Protox II. Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання розподілу суфану виконане пакетом програмного забезпечення PK-Sim від Open-System-Pharmacology, з використанням прогнозованих хімічних параметрів і наведених у літературі експериментальних даних.

Результати дослідження. Проведено нове експериментальне дослідження структури молекули дикалієвої солі *N*-сукциніл-DL-триптофану (суфан) та взаємозв'язку структура – активність *in silico*: фізико-хімічні параметри – молекула характеризується 7-ма поворотними зв'язками та має просторову ізомерію, містить 3 Н-зв'язані донори та 6 Н-зв'язаних акцепторів, значення молярної рефракції – 78,87 см³/моль, значення ліпофільності дорівнює –0,14. За прогнозованої розчинності 52,40 мг/мл та розрахованої ліпофільності –0,14 максимальна концентрація сполуки у плазмі крові та серці, у разі внутрішньовенного введення, спостерігається вже за 3 хвилини. Сполука має прогнозовані фармакокінетичні характеристики: слабку проникність для дифундування крізь мембрани ГЕБ, високий ступінь гастроінтестинальної абсорбції, біодоступність дорівнює 0,56. Сполука належить до 4-го класу токсичності (ЛД₅₀ 2 319,9 мг/кг, шлях введення – пероральний) із прогнозованими видами токсичності – нефротоксичність (0,69), нейротоксичність (0,59), ГЕБ-токсичність (0,55), кардіотоксичність (0,53), із прогнозованим розподілом молекулярної ваги – 276,29 та 319,67 г/моль, розподілом величини дози – 225 і 2 319,9 мг/кг. Потенційними біомішенями фармакологічного впливу суфану є ензими, ліганд-залежні іонні канали, протеїн-зв'язані рецептори родини AG, протеази й електрохімічні переносники, а біомішенями токсичного впливу суфану прогнозовано виступають Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta й Adenosine receptor A2a. До структурних аналогів суфану, за принципом гомології програмами, віднесено D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid – лікарські засоби, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імунomodulatory.

Висновок. За результатами експериментального дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* молекули дикалієвої солі *N*-сукциніл-DL-триптофану (суфан) отримана її хіміко-біологічна характеристика, яка дозволяє планування подальших тактичних підходів в експериментальних дослідженнях цієї сполуки як перспективного потенційного лікарського засобу. Виявлено, що завдяки своїй поліфункціональності та прийнятним значенням фізичних параметрів суфан зі значенням ЛД₅₀ 2 319,9 мг/кг (шлях введення – пероральний) може проявляти незначну токсичність, а саме: нефротоксичність, нейротоксичність, ГЕБ-токсичність, кардіотоксичність, здійснювати токсичний вплив на біомішені Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. За принципом гомології програмами виявлено структурні аналоги суфану – лікарські засоби D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, гепатиту, онкологічних захворювань, як імунomodulatory тощо. Спрогнозовано біомішені суфану: 26,7% – ензими, 26,7% – ліганд-залежні іонні канали, 20,0% – протеїн-зв'язані рецептори родини AG, 20,0% – протеази, 6,7% – електрохімічні переносники. Розраховані хімічні параметри дозволяють передбачити розподіл суфану у крові та серці кролів, відповідно до експериментальних даних. Отримані результати вказують на перспективність імплементації методу комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів, фармакокінетики та біологічних властивостей суфану як перспективної біологічно активної речовини в подальших дослідженнях.

Ключові слова: триптофан, суфан, бурштинова кислота, структура – активність, скаффолд, токсичність, Swiss TargetPredictio, Prottox II, PK-Sim.

Iryna NIZHENKOVSKA

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Olena WELCHINSKA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Violetta NAROKHA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (v.narokha@nmu.ua)

ORCID: 0000-0001-7676-0223

SCOPUS: 56993769600

To cite this article: Nizhenkovska I., Welchinska O., Gorchakova N., Narokha V. (2025). Modelyuvannya/prohnozuvannya fizyko-khimichnykh parametriv, biolohichnoyi aktyvnosti ta farmakokinytyky pokhidnoyi DL-tryptofanu *in silico* [Modeling/prediction of physico-chemical parameters, biological activity and pharmacokinetics of the derivative of DL-tryptophan *in silico*]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 13–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>

MODELING/PREDICTION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS, BIOLOGICAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF THE DERIVATIVE OF DL-TRYPTOPHAN *IN SILICO*

Actuality. Recently, cardiotonic agents of non-glycoside structure have emerged as an alternative to cardiac glycosides, which have a significant number of significant disadvantages – limited effectiveness in the treatment of heart failure, side effects that outweigh the benefits of use. The search for modern non-glycoside cardiotonic agents continues, and it should be noted that one of the promising molecules turned out to be the dipotassium salt molecule of N-succinyl-DL-tryptophan (sufan), which is based on a tryptophan scaffold (2-amino-3-(1H-indol-3-yl) propionic acid) with a succinic acid fragment. Tryptophan is an aromatic (D, L) α -amino acid present in most plant proteins. Soybeans, cashews, pine nuts, pistachios and peanuts are especially rich in tryptophan. In preclinical studies conducted in various laboratories in the country, positive results of the inotropic effect of sufan on isolated papillary muscles of rats and humans and on animals under conditions of experimental acute heart failure were obtained. Sufan has shown antihypoxic and cardioprotective properties, and also causes activation of myocardial contractile activity. However, computational studies of the structure-activity relationship and *in silico* pharmacokinetic parameters of sufan have not been previously conducted. Therefore, modeling and predicting the properties of sufan, including its object model and property model, will allow developing new theoretical and practical approaches to working with this biologically active substance and expanding the range of its potential pharmacological properties. Analysis of the structure-activity relationship and *in silico* pharmacokinetics of sufan requires standardized methods – computer prediction programs Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim – the main tools for predicting and determining the identity of the compound, its physicochemical parameters, biological activity and pharmacokinetics. Therefore, the implementation of modern computer prediction in the pharmaceutical and pharmacokinetic analysis of sufan remains relevant and ensures the continuation of its targeted research in future experiments.

The purpose of the study implementation of standardized methods for computer prediction of the properties of sufan using the Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim programs to study the structure-activity relationship and pharmacokinetic parameters of the *in silico* distribution of the sufan molecule.

Material and methods. Chemical structure of the molecule of dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufan), characteristics of standard samples of succinic acid and (D, L)-tryptophan derivatives (Atlas of Standard Spectra, Spectral Line Table, Thermo Scientific software, spectrum libraries), computer analysis using the Swiss TargetPredictio, Protox II programs. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the distribution of sufan in the rabbit heart was performed with the PK-Sim software package from Open-System-Pharmacology using predicted chemical parameters and experimental data provided in the literature.

Research results. A new experimental study of the structure of the molecule of dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufan) and the structure-activity relationship *in silico* was conducted: physicochemical parameters – the molecule is characterized by 7 reversible bonds and has spatial isomerism, contains 3 H-bonded donors and 6 H-bonded acceptors, the molar refraction value is 78,87 cm³/mol, the lipophilicity value is –0,14. With a predicted solubility of 52,40 mg/ml and a calculated lipophilicity of –0,14, the maximum concentration of the compound in blood plasma and heart during intravenous administration is observed after 3 minutes. The compound has predicted pharmacokinetic characteristics: weak permeability for diffusion through the BBB membrane, high degree of gastrointestinal absorption, bioavailability is 0,56. The compound belongs to the 4th toxicity class (LD₅₀ 2 319,9 mg/kg, route of administration – oral) with predicted types of toxicity – nephrotoxicity (0,69), neurotoxicity (0,59), BBB toxicity (0,55), cardiotoxicity (0,53), and a predicted molecular weight distribution of 276,29 and 319,67 g/mol, and a dose distribution of 225 and 2 319,9 mg/kg. Enzymes, ligand-dependent ion channels, protein-bound receptors of the AG family, proteases, and electrochemical transporters are potential biotargets of the pharmacological effect of sufan, while Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, and Adenosine receptor A2a are predicted to act as biotargets of the toxic effect of sufan. D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid are classified by the programs as structural analogues of sufan based on the principle of homology – drugs that have found medical use in therapy of tuberculosis, chronic hepatitis, and oncological diseases, and as immunomodulators.

Conclusion. Based on the results of an experimental study of the *in silico* structure-activity relationship of the dipotassium salt of N-succinyl-DL-tryptophan (sufan) molecule, its chemical and biological characteristics were obtained, which allows planning further tactical approaches in the study of the compound as a promising potential drug. It was found that due to its multifunctionality and acceptable values of physical parameters, sufan with an LD₅₀ value of 2 319,9 mg/kg (route of administration – oral) can exhibit some types of toxicity: nephrotoxicity, neurotoxicity, BBB toxicity, cardiotoxicity and exert a toxic effect on the biotargets Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. However, based on the principle of homology, structural analogues of sufan were discovered – drugs D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, which found medical use in therapy of tuberculosis, hepatitis, oncological diseases and other. A biotargets of sufan were predicted: 26,7% – enzymes, 26,7% – ligand-dependent ion channels, 20,0% – protein-bound receptors of the AG family, 20,0% – proteases, 6,7% – electrochemical carriers. The calculated chemical parameters make it possible to predict the distribution of sufan in the blood and heart of rabbits in accordance with experimental data. The obtained database indicates an urgent need for the implementation of the method of computer prediction of the physicochemical and biological characteristics of sufan as a promising biologically active substance in further research.

Key words: tryptophan, sufan, succinic acid, structure – activity, scaffold, toxicity, Swiss TargetPredictio, Protox II, PK-Sim.

Вступ. Актуальність. Останнім часом кардіотонічні засоби неглікозидної будови виступають альтернативою серцевим глікозидам, які мають значну кількість істотних недоліків – обмежена результативність у терапії серцевої недостатності, побічні

ефекти, які переважають користь від застосування (Чекман, 2000). Пошук сучасних неглікозидних кардіотонічних засобів продовжується, необхідно зазначити, що однією з перспективних молекул виявилася молекула дикалієвої солі N-сукциніл-DL-трипто-

фану (суфан), в основі якої лежить скаффолд триптофану (2-аміно-3-(1*H*-індол-3-іл)пропіонова кислота) із фрагментом бурштинової кислоти. Триптофан належить до незамінних ароматичних α -амінокислот з оптичною активністю, міститься в більшості рослинних білків та може бути джерелом ніацину, який має протекторні властивості за умов хронічної серцевої недостатності (Nizhenkovska, 2018). Соєві боби та спіруліна, кеш'ю, кедрові горішки, фісташки й арахіс, картопля – це природні джерела триптофану. Регулювання діяльності ендокринної системи, кров'яного тиску, участь у синтезі гемоглобіну – це неповний перелік функцій триптофану в організмі людини. Триптофан і його похідні широко використовуються у фармакології як активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) лікарських засобів, а за наявності онкологічних захворювань, туберкульозу та діабету засоби, які містять триптофан, підтримують нормальне функціонування організму людини.

Похідна триптофану суфан була досліджена в експериментах на тваринах щодо впливу на серцево-судинну систему. Авторами доведено позитивну інотропну дію суфану на ізольованих папілярних м'язах щура та людини, на тваринах, за умов експериментальної гострої серцевої недостатності (Чекман, 2004). Окрім того, суфан виявляв антигіпоксичні та кардіопротекторні властивості, спричинив активацію скорочувальної активності міокарда (Nizhenkovska, 2013).

Дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* суфану проводилося вперше. Моделювання та прогнозування характеристик і властивостей суфану – об'єктна модель та модель властивостей дозволяють розробити нові тактичні підходи до роботи з ним і розширити коло потенційних фармакологічних властивостей. Для вирішення цього завдання ми

використовували один із найбільш ефективних методів комп'ютерного експерименту – молекулярне динамічне моделювання (далі – МДМ), яке дозволяє прогнозувати термодинамічні, динамічні та структурні властивості речовин. Деякі властивості речовини важко або неможливо дослідити експериментально. Метод МДМ легко розраховує характеристики досліджуваної молекули (Štěrba, 2013; Leon-Becerra, 2022; Nafees, 2022; Welchinskaya, 2003; Вельчинська, 2024). Аналіз взаємозв'язку структура – активність *in silico* суфану потребує стандартизованих методів – комп'ютерних програм прогнозування (*Swiss TargetPredictio*, *Protox II*, *PK-Sim*), головного інструментарію для прогнозування та визначення ідентичності сполуки, її фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики. Імплементація у фармацевтичний аналіз суфану сучасного комп'ютерного прогнозування залишається актуальною та забезпечуватиме його цілеспрямоване дослідження в майбутніх експериментах.

Мета дослідження – імплементація стандартизованих методів комп'ютерного прогнозування суфану за допомогою програм *Swiss TargetPredictio*, *Protox II*, *PK-Sim* для дослідження взаємозв'язку структура – активність і фармакокінетичних параметрів розподілу *in silico* молекули суфану.

Матеріали та методи дослідження. Хімічна структура молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан), характеристики стандартних зразків похідних бурштинової кислота та (D, L)-триптофану (*Atlas of Standard Spectra*, *Spectral Line Table*, програмне забезпечення *Thermo Scientific*, бібліотеки спектрів), комп'ютерний аналіз за допомогою *Swiss TargetPredictio*, *Protox II*. Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання розподілу суфану виконано пакетом програмного забезпечення *PK-Sim* від Open-System-Pharmacology

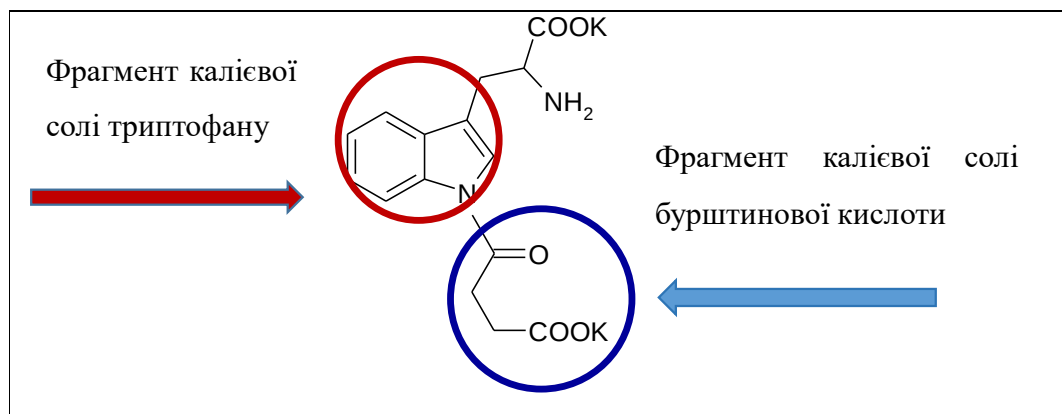


Рис. 1. Хімічна формула молекули суфану

з використанням прогнозованих хімічних параметрів і наведених у літературі експериментальних даних.

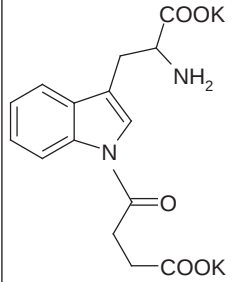
Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень виявлено, що молекула суфану характеризується 7-ма поворотними зв'язками, їй притаманна просторова ізомерія, містить 3 Н-зв'язані донори та 6 Н-зв'язаних акцепторів, значення молярної рефракції – 78,87 см³/моль, значення ліпофільності дорівнює –0,14 (рис. 1).

Кількість поворотних зв'язків (7) підтверджує наявність просторової ізомерії молекули суфану, оскільки збільшується лабільність атомів у просторі. Суфан з Н-зв'язком, як панівною міжмолекулярною силою (далі – ММС) є донором і акцептором (завдяки присутності атомів Оксигену і Нітрогену)

Таблиця 1

Прогнозовані фізико-хімічні параметри, біологічна активність суфану

	
СУФАН	
Кількість поворотних зв'язків	7
Кількість. Н-зв. акцепторів / Н-зв. донорів	6/3
Молярна рефракція	78,87
Ліпофільність Log P _{ow}	–0,14
Фармакокінетика	ПІ (GI) абсорбція – висока Гематоенцефалічний бар'єр (BBB) –
Оцінка біодоступності	0,56
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Ензими – 26,7%, ліганд-залежні іонні канали – 26,7%, протеїн-зв'язані рецептори родини AG – 20,0%, протеази – 20,0%, електрохімічні переносники – 6,7%.
Структурні аналоги та їхня біологічна активність (за гомологією)	Д-триптофан, Бета-гідрокситриптофан, Окситриптан, Голотімод (SCV-07) – лікування туберкульозу, Оглуфанід – імуномодулятор, терапія пухлин.

Н-зв'язку, що підтверджує високу реакційну здатність молекули.

Сполука має прогнозовані фармакокінетичні характеристики: слабку проникність для дифундування крізь мембрани ГЕБ, високий ступінь гастроінтестинальної абсорбції, біодоступність дорівнює 0,56 за перорального шляху введення.

Потенційними біомішенями фармакологічного впливу суфану є ензими, ліганд-залежні іонні канали, протеїн-зв'язані рецептори родини AG, протеази й електрохімічні переносники. До структурних аналогів суфану за принципом гомології програмами віднесено Д-триптофан (D-Tryptophane), Бета-гідрокситриптофан (Beta-Hydroxytryptophane), Окситриптан (Oxitriptan), Голотімод (Golotimod), Оглуфанід (Oglifanid) – лікарські засоби, які знайшли медичне застосування в лікуванні туберкульозу, хронічного гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятори. Отримані результати представлено в таблиці 1 та на рис. 2.

Окрім того, прогнозовано існування молекули суфану як мономеру та димеру, про що свідчать отримані радарні молекули суфану у формі мономеру та димеру з водневими зв'язками (рис. 3, 4).

За допомогою програми *Protox II* спрогнозовано токсичність суфану, види токсичності та біомішені токсичного впливу (табл. 2).

Окрім того, програма прогнозує розподіл молекулярної ваги та величину дози (рис. 5, 6).

Отримано прогноз видів токсичності суфану (табл. 3).

Види токсичності суфану представлено за допомогою радарної діаграми токсичності та мережевої діаграми ілюстрації зв'язку між суфаном і прогнозованою токсичністю (рис. 7, 8).

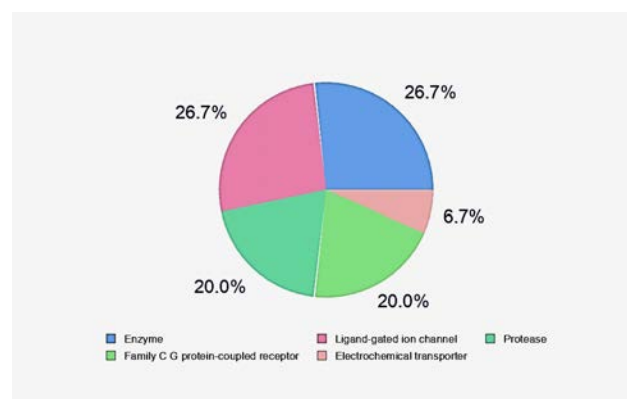


Рис. 2. Прогнозовані біомішені впливу суфану (скан результатів програми, оригіналу)

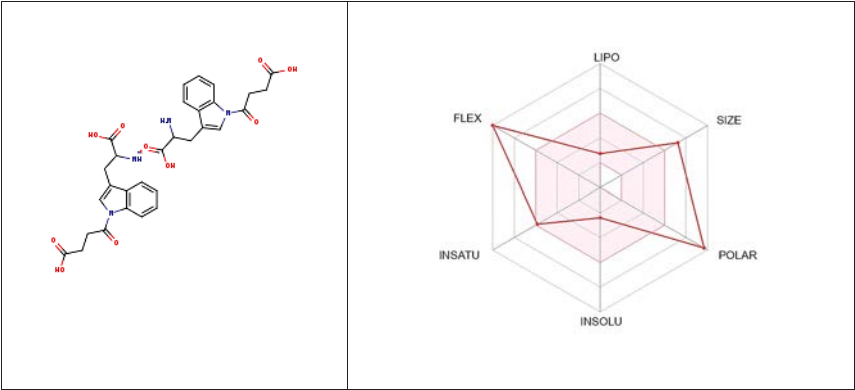


Рис. 3. Димер суфану та радар молекули з водневими зв'язками

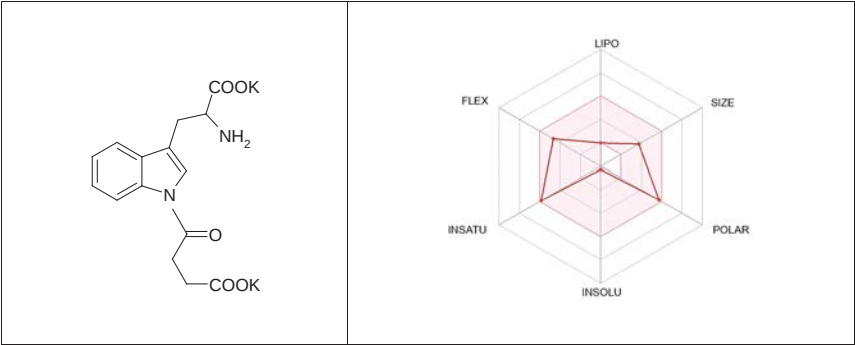


Рис. 4. Мономер суфану та радар молекули

Таблиця 2

Прогнозована токсичність суфану та біомішені його токсичного впливу

Суфан. Шлях уведення – <i>per os</i>	
Прогнозована токсичність, LD50	2 319,9 mg/kg
Клас токсичності	4
Точність прогнозу	68,07%
Біомішені токсичного впливу	ESR2_ HUMAN HRH1-HUMAN (Histamine H1 receptor) (Estrogen receptor beta) AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a)

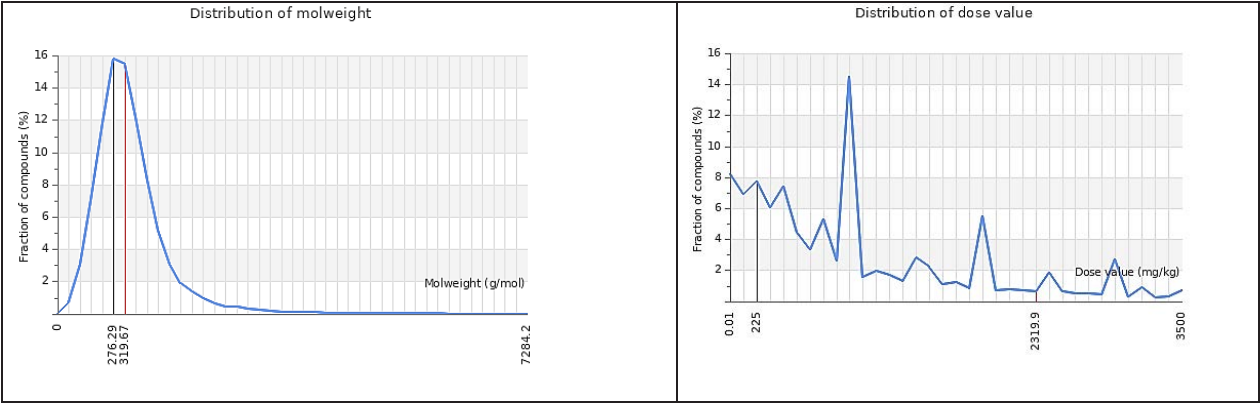


Рис. 5. Розподіл молекулярної ваги (276,29; 319,67 г/моль) суфану ED50;

Рис. 6. Величина дози (мг/кг) – 225 (2 319,9 (LD50) мг/кг суфану

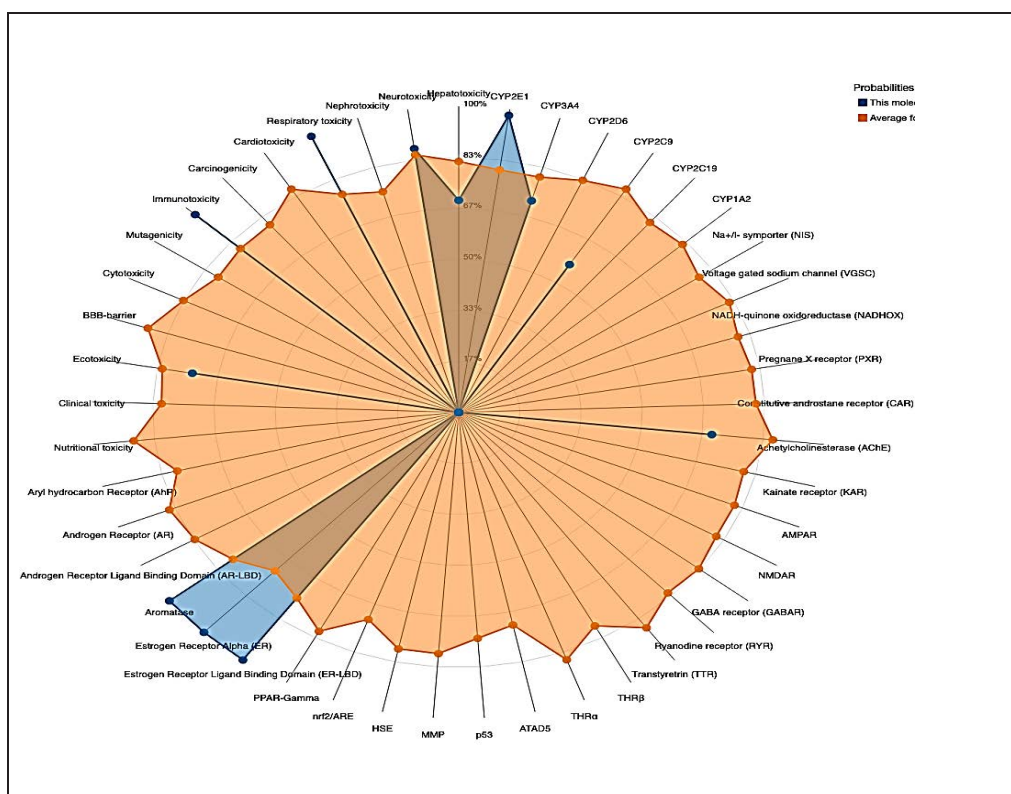


Рис. 7. Радарна діаграма токсичності суфану

Таблиця 3

Прогнозовані види токсичності суфану

Суфан. Шлях уведення – <i>per os</i>	
Речовина активна	
Нефротоксичність	0,69
Кардіотоксичність	0,53
ГЕБ	0,55
Нейротоксичність	0,59

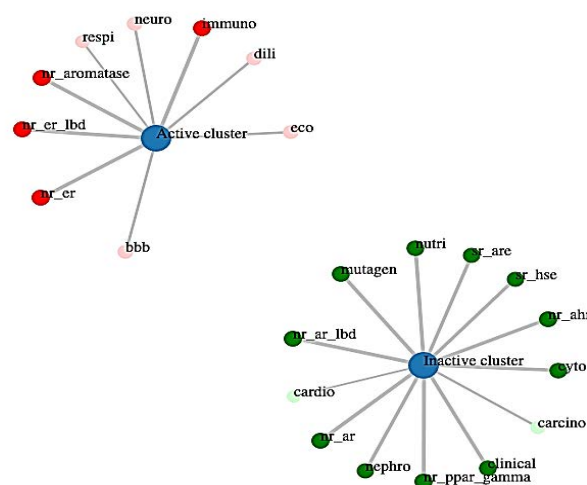


Рис. 8. Мережева діаграма ілюстрації зв'язку між суфаном і прогнозованою токсичністю

З урахуванням значення константи стійкості суфану із сироватковим альбуміном на рівні 3 293,4 л/м (Ніженковська, 2009) його незв'язана частка у крові становитиме 36%. За прогнозованої за методом (Ali et al., 2012) розчинності 52,40 мг/мл і розрахованої ліпофільності $-0,14$ максимальна концентрація сполуки у плазмі крові та серці в результаті внутрішньовенного введення спостерігається вже за 3 хвилини (рис. 9).

Раніше було встановлено, що після введення суфану зміни кардіогемодинаміки спостерігаються вже за 5 хвилин у разі сублінгвального введення, пік змін припадає на 15-ту хвилину, а тривають вони протягом 2 годин (Чекман, 2000), що може бути пов'язано з розщепленням сполуки та її метаболізмом протягом зазначеного часу. Відмічено, що мак-

симальна концентрація в серці після введення буде на 7% більшою, ніж у периферичній плазмі загалом (927,13 та 866,42 $\mu\text{моль/л}$).

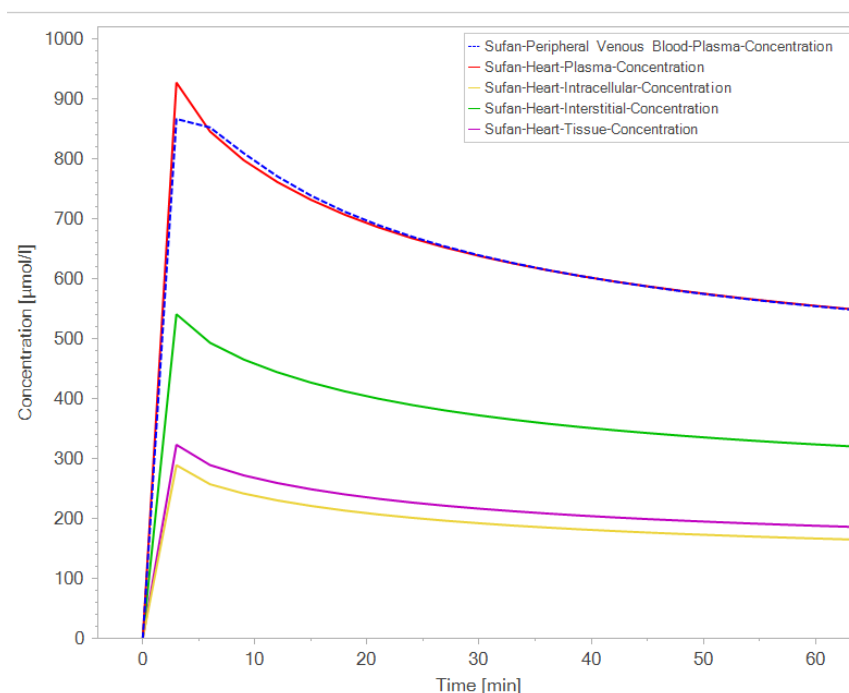


Рис. 9. Графік лінійної залежності концентрації суфану від часу в серці кролів за внутрішньовенного введення в дозі 50 мг/кг

Висновки. За результатами експериментального дослідження взаємозв'язку структура – активність *in silico* молекули дикалієвої солі N-сукциніл-DL-триптофану (суфан) отримана її хіміко-біологічна характеристика, яка дозволяє планування подальших тактичних підходів в експериментальних дослідженнях цієї сполуки як перспективного потенційного лікарського засобу. Виявлено, що завдяки своїй поліфункціональності та прийнятним значенням фізичних параметрів суфан зі значенням LD_{50} 2 319,9 мг/кг (шлях введення – пероральний) може проявляти незначну токсичність, а саме: нефротоксичність, нейротоксичність, ГЕБ-токсичність, кардіотоксичність, здійснювати токсичний вплив на біомішені Histamine H1 receptor, Estrogen receptor beta, Adenosine receptor A2a. За принципом гомології програмами виявлено структурні

аналоги суфану – лікарські засоби D-Tryptophane, Beta-Hydroxytryptophane, Oxitriptan, Golotimod, Oglifanid, які знайшли медичне застосування в терапії туберкульозу, гепатиту, онкологічних захворювань, як імуномодулятори тощо. Спрогнозовано біомішені суфану: 26,7% – ензими, 26,7% – ліганд-залежні іонні канали, 20,0% – протеїн-зв'язані рецептори родини AG, 20,0% – протеази, 6,7% – електрохімічні переносники. Розраховані хімічні параметри дозволяють передбачити розподіл суфану у крові та серці кролів, відповідно до експериментальних даних. Отримані результати вказують на перспективність імплементації методу комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів, фармакокінетики та біологічних властивостей суфану як перспективної біологічно активної речовини в подальших дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

- Ali J., Camilleri P., Brown M. B., Hutt A. J., Kirton S. B. Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model*. 2012. № 52 (2). P. 420–428. DOI: 10.1021/ci200387c.
- Вельчинська О. В., Ніженковська І., Мелешко Р. А. Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168.
- Leon-Becerra J., Gonzalez-Estrada O. A., Sanchez-Acavedo H. Comparison of Models to Predict Mechanical Properties of FR-AM Composites and a Fractographical Study. *Polymers*. 2022. Vol. 14. 17. P. 3546. DOI: 10.3390/polym14173546.
- Nafees A., Amin M. N., Khan K., Nazir K., Ali M., Javed M. F., Aslam F., Musarat M. A., Vatin N. I. Modeling of Mechanical Properties of Silica Fume-Based Green Concrete Using Machine Learning Techniques. *Polymers*. 2022. Vol. 14 (1). P. 30. DOI: 10.3390/polym14010030.

Nizhenkovska I. V. The influence of sufan on myocardial energetic metabolism in case of Adriamycin-induced heart failure. *Current topics in pharmacology*. 2013. Vol. 17. P. 103–108.

Ніженковська І. В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарда за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.32. Київ, 2009. 327с.

Štěrbá M., Popelová O., Vávrová A., Jirkovský E., Kovaříková P., Geršl V., Šimůnek T. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013. Vol. 18. 8. P. 899–929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.

Welchinskaya H. V., Kuzmenko I. I., Kudryavtseva I. G., Sharikina N. I., Kovalenko E. A., Podgorsky V. S. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies. *Int J Biol Macromol*. 1999. Vol. 26 (4). P. 243–248. DOI: 10.1016/s0141-8130(99)00089-6.

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Ніженковська І. В., Нагорна О. О., Клименко О. В., Мінцер В. О., Вигівська О. А., Трофімова Т. С. Корекція метаболітними засобами порушень кардіо- і системної гемодинаміки у кролів і щурів при патологічних станах. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2004. № 8 (1). С. 96–97.

Чекман І. С., Французова С. Б., Горчакова Н. О., Антоненко Л. І., Ткаченко О. П., Олійник С. А., Ніженковська І. В. Вплив суфану при сублінгвальному введенні на кардіогемодинаміку кролів у нормі та при гемічній гіпоксії. *Наукові записки Національного університету «Києво-Могилянська академія»*. 2000. Т. 18 : Біологія та екологія. С. 87–90.

Nizhenkovska I., Narokha V., Kuznetsova O. Effects of nicotinic acid on protein oxidative modifications in experimental chronic heart failure. *Farmacia*. 2018. Vol. 66(6). P.959-962. DOI: HTTP://DOI.ORG/10.31925/FARMACIA.2018.6.5

REFERENCES

Ali, J., Camilleri, P., Brown, M.B., Hutt, A.J., & Kirton, S.B. (2012). Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model.*, 52 (2), 420–8. DOI: 10.1021/ci200387c.

Chekman, I.S., Gorchakova, N.O., Nizhenkovska, I.V., Nagorna, O.O., Klymenko, O.V., Mintser, V.O., Vyhivska, O.A., & Trofimova, T.S. (2004). Korektsiya metabolitnymi zasobamy porushen' kardio- i systemnoyi hemodynamiky u kroliv i shchuriv pry patolohichnykh stanakh [Correction of cardio- and systemic hemodynamic disorders in rabbits and rats in pathological conditions by metabolic means]. *Visnyk Vinnyts'koho derzhavnoho medychnoho universytetu [Bulletin of Vinnytsia State Medical University]*. 8 (1), 96–97 [in Ukrainian].

Chekman, I.S., Frantsuzova, S.B., Gorchakova, N.O., Antonenko, L.I., Tkachenko, O.P., Oliynyk, S.A., & Nizhenkovska, I.V. (2000). Vplyv sufanu pry sublinhval'nomu vvedenni na kardiohemo-dynamiku kroliv u normi ta pry hemichnii hipoksiyi [Effect of sublingual administration of sufan on cardiohemodynamics of rabbits in normal conditions and in hemic hypoxia]. *Naukovi zapysky NaUKMA [Scientific notes of NaUKMA]*, 18: Biology and ecology, 87–90 [in Ukrainian].

Leon-Becerra, J., González-Estrada, O.A., & Sánchez-Acevedo, H. (2022). Comparison of Models to Predict Mechanical Properties of FR-AM Composites and a Fractographical Study. *Polymers*, 14, 17, 3546. DOI: 10.3390/polym14173546.

Nafees, A., Amin, M.N., Khan, K., Nazir, K., Ali, M., Javed, M.F., Aslam, F., Musarat, M.A., & Vatin, N.I. (2022). Modeling of Mechanical Properties of Silica Fume-Based Green Concrete Using Machine Learning Techniques. *Polymers*, 14 (1), 30. DOI: 10.3390/polym14010030.

Nizhenkovska, I.V. (2009). Biokhimichni ta membranni mekhanizmy ushkodzhennya miokardu za eksperymental'noyi sertsevoyi nedostatnosti ta yiyi korektsiyi fiziologichno aktyvnymy spolkamy metabolitnoyi diyi [Biochemical and membrane mechanisms of myocardial damage in experimental heart failure and its correction by physiologically active compounds of metabolic action]: dys. ... d-ra med. nauk: 14.01.32. Kyiv, 2009. 327 p. [in Ukrainian].

Nizhenkovska, I.V. (2013). The influence of sufan on myocardial energetic metabolism in case of Adriamycin-induced heart failure. *Current topics in pharmacology*, 17, 103–108.

Štěrbá M., Popelová O., Vávrová A., Jirkovský E., Kovaříková P., Geršl V., & Šimůnek T. (2013). Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18, 8, 899–929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.

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.

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: 10.32782/2522-9680-2024-3-168 [in Ukrainian].

Nizhenkovska I., Narokha V., Kuznetsova O. Effects of nicotinic acid on protein oxidative modifications in experimental chronic heart failure. *Farmacia*. 2018. Vol. 66(6). P.959-962. DOI: HTTP://DOI.ORG/10.31925/FARMACIA.2018.6.5

Стаття надійшла до редакції 12.03.2025

Стаття прийнята до друку 24.06.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Ніженковська І.В. – анотації, ідея, дослідження, висновки, участь у написанні статті, коректування статті;

Вельчинська О.В. – ідея, дизайн, дослідження, збір і аналіз літератури, участь у написанні статті;

Горчакова Н.О. – участь у написанні статті, коректування статті;

Нароха В.П. – фармакокінетичне моделювання, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: v.narokha@ntnu.ua

УДК 616.89 + 159.9:355.01

Василь КОРНАЦЬКИЙ

доктор медичних наук, професор, лауреат державної премії в галузі науки та техніки, член-кореспондент АМН України, керівник Центру «Соціальна та профілактична і медико-соціальна реабілітація» державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, Україна, 03680 (tsmanoj@ukr.net)
ORCID: 0000-0001-7311-7347

Алла КИРИЧЕНКО

доктор медичних наук, професор, лауреат державної премії в галузі науки та техніки, професорка кафедри внутрішніх хвороб, ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Академіка Георгія Дзяка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (grial2401@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-7311-7347
SCOPUS: 57215811552; 57211375244; 57226607957

Сергій АБРАМОВ

кандидат медичних наук, доцент, ректор ТОВ «Європейський медичний університет», вул. Академіка Георгія Дзяка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (sabrator@ua.fm)
ORCID: 0000-0001-5386-7271; 0000-0001-7088-1865
SCOPUS: 57205340158

Інга РОЖКОВА

доктор наук з державного управління, професорка кафедри загальної і медичної психології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (doc.inga@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-5621-2913
SCOPUS: 837102017

Вікторія ХРАМЦОВА

кандидат психологічних наук, клінічний психолог відділення реабілітації, Державна установа «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України», пров. Ф. Макаревського, 1-А, м. Дніпро, Україна, 49005 (xvv2004@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-7007-2497

Євгенія БЕГУН

магістр фармації, провідний фахівець відділу комунікацій і телемедицини, Державна установа «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України», пров. Ф. Макаревського, 1-А, м. Дніпро, Україна, 49005 (eugenia.begun@gmail.com)

Бібліографічний опис статті: Корнацький В., Кириченко А., Абрамов С., Рожкова І., Храмцова В., Бегун Є. (2025). Психологічна травма війни та її трансформація: «метакогніція в малюванні». *Фітотерапія. Часопис*, 3, 22–31, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-22>

ПСИХОЛОГІЧНА ТРАВМА ВІЙНИ ТА ЇЇ ТРАНСФОРМАЦІЯ: «МЕТАКОГНІЦІЯ В МАЛЮВАННІ»

Актуальність. Проблемні питання профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з ментальним здоров'ям військовослужбовців, залишаються актуальними, використання разом з арттерапією (малювання) метакогнітивної моделі лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР) вважається моделлю з високою потужністю, яка найкраще підходить для боротьби із хронізацією патологічного стану.

Мета дослідження – проаналізувати особливості проявів особистісно-психологічних розладів у військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом, які брали участь у бойових діях.

Матеріал і методи. Дослідити та виявити особливості проявів особистісно-психологічних розладів у військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом, які брали участь у бойових діях, зокрема, на основі аналізу теорії і практики психологічної діагностики з'ясувати особливості роботи з учасниками бойових дій, проаналізувати основні напрями психологічної реабілітації учасників бойових дій і заходи щодо їх покращення. Під час малювання оцінювали емоційну здатність переосмислення отриманого травматичного впливу на особистість від негативних до позитивних емоцій, які корегувалися психологами під час проведення психотерапевтичного лікування (когнітивна психотерапія, гештальт-терапія).

Результати дослідження. Арттерапія разом із метакогніцією та психотерапією є дуже дієвим інструментом пізнання внутрішнього світу людини, що дає можливість розбудити позитивні ресурси особистості, які спрямовані на зцілення від психологічних травм. Метафора, що використовується в арттерапії, допомагає військовому зрозуміти свій стан, відновити безперервність свого життєвого шляху та способи подолання травми, побудови нових патернів і стратегій поведінки.

Висновок. Арттерапія на фоні метакогнітивності є ефективним інструментом профілактики та лікування посттравматичного стресового розладу, зміцнення фізичного та психічного здоров'я. Отримані дані цього дослідження показали нейронну пластичність, пов'язану із травмофокусованою (експозиційною) терапією, але точний механізм нейропластичності та її впливу на особистість залишається незрозумілим, оскільки вони спричинили як підвищену, так і знижену активацію префронтальної кори з розвитком неоднозначних емоційних реакцій.

Ключові слова: ПТСР, метакогнітивна модель, військовослужбовець, арттерапія.

Vasyl KORNATSKYI

Doctor of Medical Sciences, Professor, Laureate of the State Prize in Science and Technology, Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Center for Social and Preventive and Medical and Social Rehabilitation, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine Named after Academician M.D. Strazhesko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Svyatoslav Khorobryho Street, 5, Kyiv, Ukraine, 03680 (tsmanoj@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

Alla KYRYCHENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Laureate of the State Prize in Science and Technology, Professor at the Department of Internal Medicine, European Medical University LLC, Academician Heorhiia Dzyak Street, 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (grial2401@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 57215811552; 57211375244; 57226607957

Serhiy ABRAMOV

Candidate for Medical Sciences, Associate Professor, Rector of European Medical University LLC, Academician Heorhiia Dzyak Street, 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (sabramov@ua.fm)

ORCID: 0000-0001-5386-7271; 0000-0001-7088-1865

SCOPUS: 57205340158

Inga ROZHKOVA

Doctor of Public Administration, Professor, Professor at the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (doc.inga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5621-2913

SCOPUS: 837102017

Viktoriya KHRAMTSOVA

Candidate of Psychological Sciences, Clinical Psychologist, Rehabilitation Department, State Institution "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the Ministry of Health of Ukraine", F. Makarevsky Lane, 1-A, Dnipro, Ukraine, 49005 (xv2004@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7007-2497

Evgenia BIEGUN

Master of Pharmacy, Leading Specialist of the Communications and Telemedicine Department of the State Institution "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the Ministry of Health of Ukraine", F. Makarevsky Lane, 1-A, Dnipro, Ukraine, 49005 (eugenia.begun@gmail.com)

To cite this article: Kornatskyi V., Kyrychenko A., Abramov S., Rozhkova I., Khramtsova V., Biegun E. (2025). Psykholohichna trauma viiny ta yii transformatsiia: "metakohnitsiia v maliuvanni" [Psychological trauma of war and its transformation: "metacognition in drawing"]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 22–31, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-22>

PSYCHOLOGICAL TRAUMA OF WAR AND ITS TRANSFORMATION: "METACOGNITION IN DRAWING"

Actuality. The issues of prevention and treatment of mental health disorders among military personnel remain highly relevant. The use of a metacognitive treatment model combined with art therapy (drawing) for post-traumatic stress disorder (PTSD) is considered a highly effective approach, best suited for combating the chronic nature of this pathological condition.

The aim of the study. To analyse the characteristics of personal and psychological disorders in military personnel who participated in combat operations and suffer from PTSD.

Material and methods. *The objective of the study was to investigate and identify the specific features of personal and psychological disorders in military personnel who participated in combat operations and suffer from post-traumatic stress disorder (PTSD). The research was based on an analysis of both theoretical foundations and practical approaches to psychological diagnostics. Particular attention was paid to outlining the peculiarities of working with combat veterans, as well as analyzing the main directions of their psychological rehabilitation and measures for its improvement. During the implementation of art-based techniques (drawing), the emotional capacity for reevaluating the traumatic impact on the personality was assessed – specifically, the ability to shift from negative to positive emotional experiences. These changes were addressed and corrected in the course of psychotherapeutic treatment, including cognitive behavioral therapy (cognitive psychotherapy and gestalt therapy).*

Research results. *Art therapy, when combined with metacognition and psychotherapy, is a highly effective tool for exploring an individual's inner world. It enables the activation of positive personal resources aimed at healing psychological trauma. The use of metaphor in art therapy helps military personnel better understand their emotional state, restore the continuity of their life path, and develop ways to overcome trauma, as well as build new behavioural patterns and coping strategies.*

Conclusion. *Art therapy, in combination with metacognitive approaches, is an effective tool for the prevention and treatment of PTSD, as well as for strengthening both physical and mental health. The findings of this study demonstrated neural plasticity associated with trauma-focused (exposure-based) therapy. However, the exact mechanisms of neuroplasticity and their impact on personality remain unclear, as the therapy elicited both increased and decreased activation of the prefrontal cortex, resulting in mixed emotional responses.*

Key words: PTSD, metacognitive model, military personnel, art therapy.

Вступ. Актуальність. У статті досліджуються проблеми, з якими стикаються військові та медичні психологи, фахівці з морально-психологічного забезпечення, капелани, які безпосередньо працюють з військовослужбовцями у військових частинах і підрозділах. Особливу увагу приділено чинній системі надання кваліфікованої медико-психологічної допомоги військовослужбовцям і цивільному населенню, які мають психолого-психіатричні проблеми, що виникли під час надпорогової дії стресорних чинників, пов'язаних із війною (Лящ, 2021). У процесі проведення теоретичного аналізу історичної еволюції методів надання психологічної допомоги військовому контингенту у війнах і локальних конфліктах минулого століття та сучасності з урахуванням отриманих результатів виокремлено й охарактеризовано проблемні питання профілактики появи та лікування захворювань (Karatzias, 2023), пов'язаних з ментальним здоров'ям військовослужбовців, за допомогою реформування та впровадження принципово нових підходів, як-от використання метакогнітивної моделі лікування посттравматичного стресового розладу (далі – ПТСР), яка вважається моделлю з високою потужністю, але немає чітких даних про психологічні заходи, які найкраще підходять для боротьби із хронізацією патологічного стану (Kruk, 2023; Arendt, 2021).

Переживання травми або інших несприятливих життєвих подій є дуже поширеним явищем і спричиняє значний ризик розвитку психічних розладів (Keller, 2022). Розуміння ролі нейронних процесів в основних патогенетичних механізмах, що беруть участь в обробці травми, має вирішальне значення для розроблення засобів для профілактики та лікування симптомів (Miethe and Trautmann, 2023). Одним із ключових механізмів, пов'язаних з розвитком

таких станів, як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), травматичне переживання, особливо в умовах війни, є порушення регуляції в емоційній сфері (Miethe, 2023). Однак роль нейронних корелянтів регуляції емоцій у людей, які пережили травму, не досить описано з позицій доказової медицини, за даними наукової літератури (Moulds, 2020).

Розуміння патогенетичних механізмів нейронної основи регуляції емоцій, особливо їх порушення після травми, може розкрити важливі деталі того, як травма втручається в систему емоційної регуляції, як запускаються процеси нейронної дизрегуляції (Puzyryov, 2023), пов'язаної зі стратегіями регуляції емоцій, як-от переоцінювання або придушення особистості, психопатизації, страху та тривоги, на якому етапі знання цих процесів допоможе розробити більш специфічні підходи до лікування (Korgaonkar and Bryant, 2023). Дослідження ефективності різноманітних психологічних засобів, спрямованих на регуляцію емоцій, як-от травмоорієнтована експозиційна терапія та нейробіологічний зворотний зв'язок, що вказують на нейронну пластичність у людей із травматичним досвідом, допоможе отримати перспективні результати інтервенційних досліджень.

Отже, цей огляд має на меті подолати розрив між фундаментальними та інтервенційними дослідженнями та висвітлити майбутні напрями трансляційних досліджень для профілактики та лікування хворих із ПТСР за допомогою метакогніції (Zargham, 2022). Інакше кажучи, метакогніція – це «мислення про мислення», завдяки якому людина може ставити під сумнів і коригувати власні думки й поведінку, особливо в нефізіологічних умовах (Gehlenborg, 2020).

У нормальному стані особа включає процеси знання про свої сильні та слабкі сторони, подумки проводить

моніторинг стратегічних процесів адаптації та рефлексії, як ми вирішуємо якусь проблему (Bryant, 2021). Тому постає питання, як покращити здатність особи, яка бере участь у війні, критично мислити й адаптуватися, визначити основні підходи й аспекти метааналізу особи, коли вона опиняється віч-на-віч з ворогом, бачить смерть або поранення товариша й інше. Існує три стратегії, які можуть бути особливо важливими в контексті ПТСР: румінація, придушення думок (далі – ПД) і уникнення досвіду (далі – УД) (Lieberman, 2023).

Так, актуальність проблеми та її необхідність її вивчення зумовили мету та завдання дослідження.

Мета дослідження – визначити ефективність проведення арттерапії на основі когнітивної психотерапії у військовослужбовців для відновлення їхньої особистості, профілактики розвитку деформації особистості в умовах постійної загрози життю, необхідності жертвувати здоров'ям заради виконання своїх обов'язків, постійного пристосовування до нового життя (Kolesnichenko, 2021).

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні мали на меті виявити особливості проявів особистісно-психологічних розладів у військовослужбовців із ПТСР, які брали участь у бойових діях. Зокрема, на основі аналізу теорії і практики психологічної діагностики виокремити особливості роботи з учасниками бойових дій, проаналізувати основні напрями психологічної реабілітації учасників бойових дій та заходи щодо їх покращення за допомогою сукупності загальнонаукових і спеціальних методів наукового пізнання, скринінгових психологічних опитувальників метакогніції та когнітивної психотерапії, застосування яких дозволило забезпечити достовірність отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз світової літератури щодо динамічних особливостей формування психологічної травми в бойових умовах дав змогу визначити принципові відмінності між класичними психогенними реакціями (психогенією) і бойовою психологічною травмою. Бойовий стрес має приховану фазу астенізації (втрата сил), виснажливого впливу факторів бойової обстановки. Необов'язковою умовою є одужання після припинення дії бойового стресу, що вважається загальновизнаним критерієм класичної психотравми. Початкова фаза формування психотравми в умовах бойових дій характеризується психологічними адаптивними реакціями фізіологічного рівня, які здебільшого закінчуються одужанням і не досягають хворобливого рівня. Водночас варто відзначити значну кількість осіб, схильних до такого роду реакцій. Під час дослідження припущення про те, що психологічні травми військовослужбовців характеризуються дея-

кою специфікою, порівняно із психологічними травмами цивільних, які теж постраждали внаслідок війни, знайшло своє підтвердження (Lyash, 2021).

Популяція цього дослідження включала військовослужбовців (375 осіб чоловічої статі, середній вік становив 36,1), направлених до реабілітаційного відділення ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України» у 2022–2024 рр. Після клінічного інтерв'ю із клінічним психологом військових було розділено на дві групи (з ПТСР та без ПТСР). Відповідно до метакогнітивної моделі ПТСР, компоненти метакогніції, рудативні реакції, когнітивно-уважний синдром та метатривога мають суттєві відмінності в пацієнтів із ПТСР (190 осіб) та без (185 осіб). Схоже, що метакогнітивні компоненти є більш руйнівними у пацієнтів із ПТСР, ніж у контрольній групі. Цей висновок можна інтегрувати в теорію метакогніції (Zarghami, 2022). Учасники відбиралися за згодою пацієнта працювати із психологом.

За допомогою методу психодіагностики сприйняття часового континууму було визначено, що чітким і визначеним маркером психологічної травми є конструкт сприйняття часового розриву, що визначається як «до та після». Ця структура у внутрішньому світі людини представлена особовим смыслом, який намагається поєднати дві незалежні структури. Внутрішньо це сприймається не як неперервний процес життя, а як різні форми життя. Для їх поєднання використовується почуття втрати «себе того, що був раніше», що призводить до застрягання в минулому, яке невиправдано забарвлене чи надто позитивним чи надто негативним Я-образом. Але цей образ може бути й розмитим, незрозумілим для самої людини, здебільшого прозорим і крихким. Цілісна структура може розпадатися на ізольовані фрагменти тілесного, емоційного та когнітивного досвіду, що стають притаманні Я-образу в сьогоденні, а всі прагнення людини спрямовані на повернення втраченого минулого й ізолювання майбутнього від сьогодення (Beregova, 2021).

Результати клінічних симптомів у групі військовослужбовців з ПТСР визначили, що переживання та переосмислення життя на фоні ПТСР може активувати потужну негативну енергію для саморозвитку, зміни свого життя на краще. Однак така енергія травми без її сублімування може почати руйнувати особистість. Метафорою такого руйнівного впливу травми на особистість психологи інституту під час порівняння використовують методику «Дерево-травма». Особа, яка зазнала травми (79%), часто відчуває злість, образу, страх, розчарування, провини, самотність – ці почуття є корінням «дерева-травми». Вони тягнуть із ґрунту (із соціального середовища, відносин) негативну енергію.

Живильним ґрунтом є такі особливості соціальних взаємин, як (у 52%) ігнорування (небажання вислухати, зрозуміти), відкидання, презирство, фізичне і психічне насильство.

Наш досвід показав, що плодами такого дерева стають залежності: ненажерливість (намагаємося «заїсти» стрес і послабити напруження), ігromанія (намагаємося змінити джерело переживань), алкоголізм і наркоманія (намагаємося забути), трудоголізм і адикції вправ (намагаємося зануритись у працю, щоби не думати про інші проблеми, щоб не було сил переживати ті почуття, які породжує травма). Як плоди забирають соки від дерева, так і залежності відтягують на себе енергію травми, на час полегшують стан. Під час обговорення із хворими були поставлені такі запитання: наскільки корисною була для Вас ця метафора? чи знайшла відгук у Вашій душі ця метафора? які почуття викликала ця розмова? Усвідомлення того, що ваші залежності почали «самостійне життя», вони вже не прив'язані до травми, як плоди до дерева, а є самостійним «організмом», дозволяють почати їх контролювати. Хоча для цього необхідні деякі зусилля з боку клінічного психолога.

Аналіз отриманих даних показав, що ПТСР – це важкий і руйнівний психічний розлад, який охоплює чотири кластери симптомів: нав'язливе повторне переживання, уникнення, негативні зміни в когнітивних функціях і настрої, а також зміни у збудженні й активності, клінічні симптоми можуть вирізнятися стійкістю (67%), хронізацією (45%), прогресування (36%), супроводжуватися порушенням життєдіяльності, зокрема й порушенням соціального функціонування, втратою роботи та погіршенням психічної та фізичної якості життя. Отже, дуже важливо визначити нейрональні чинники, які пов'язані з посттравматичним стресом, щоб розробити та вдосконалити для раннього втручання з використанням адаптивних стратегій регуляції емоцій (Lieberman, 2023).

Психологічна реабілітація за методикою «Деревот-травма» сприяє створенню умов для «очищення» психіки постраждалих, розвитку навичок, що сприяють конструктивній поведінці, формуванню умов для особистісного розвитку та відновлення життєвих перспектив. У процесі реабілітації бійців змінюється емоційна реакція на психотравматичний досвід, підвищуються адаптаційні здібності особистості.

Арттерапія разом із метакогніцією та психотерапією мистецтвом є дуже дієвим інструментом усвідомлення внутрішнього світу людини, що дає можливість розбудити позитивні ресурси особистості, спрямовані на зцілення від психологічних травм. Метафора, що використовується в арттерапії, допомагає зрозуміти військовому свій стан, відновити безперервність свого життєвого шляху, способи

подолання травми, побудови нових патернів і стратегій поведінки.

Артпродукти терапії є перехідною формою між внутрішнім і зовнішнім, виконують своєрідне безпечне контейнування нестерпних переживань, можливість винести це назовні, щоб побачити з боку, що допомагає розбудувати внутрішню конструкцію більш сприйнятливої форми. Це простір інтеграції травматичного досвіду, екологічне переживання втрат, прийняття складних аспектів життя та себе в цьому світі. Це простір створення визначеності в невизначених ексквизитних ситуаціях через особові смисли та цілі. Це простір пізнання себе як цілісної структури та можливість посттравматичного зростання.

У цій статті ми висвітлюємо ефективність запропонованої авторської артметодики (психотерапевтичний метод) з визначення травматичного досвіду та лікування, що представлений не тільки у внутрішньому просторі людини, але й у зовнішніх відносинах у суспільстві.

В образах на малюнках військових «кричать» емоції, почуття, переживання і думки, як цілісні, так і розірвані на структури та члени, розчавлені, але водночас такі, що мають мету та місце у просторі, часі, чуттєво заряджені, як негативно, так і позитивно. Малюнкові компоненти виділені у фігури, або вся структура є фігурою без внутрішньої диференціації.

Через метафору внутрішнього світу людини, яка представлена «старим садом», розкривається картина конструктивних суб'єктивних образів, переживань інтимних, значущих інших, відчуттів, їхньої сили й розмаїття, травматичного досвіду. У просторі психотерапевтичної роботи запускаються процеси перебудовування частини образів, що надає можливість проживання складних емоцій, прийняття своїх учинків, інтеграції цього досвіду. Метою психотерапії є набуття суб'єктності у процесі трансформації, що допомагає стати автором свого життя.

Розглянемо основні маркери травматичного стресу та їхню трансформацію в авторській артметодіці В.В. Храмцової «Старий сад». Учасникам дослідження надаються чисті аркуші та кольорові олівці. Теми малювання різні. Процес малювання проходить без сторонніх. 29% досліджуваних осіб відмовилися малювати, але за декілька днів 17% із них повернулися і спробували намалювати свої емоції. 39% описували свої відчуття. Під час повторного малювання на фоні когнітивної психотерапії спостерігалася зміна кольору від чорного до різнокольорових малюнків. Уже наприкінці цієї психотерапії хворі у 59% відчували наснагу, радість і потужний приплив енергії.



Рис. 1. Маркери травматичного досвіду (хворий із ПТСР, 36 років)

Первинно зображення намальовано чорним кольором (рис. 1). Характерна відсутність значущих і живих істот. Внутрішній світ людини «мертвий», застиглий, сприйняття своїх емоцій і почуттів придушене. Тіло, почуття та думки захоплені травматичним досвідом. У відповідях методики на часову перспективу провідною виступає сконцентрованість на негативному минулому. Вплив нового в цьому просторі сприймається, як щось катастрофічне, що ламає та трощить вже сформовані структури (дерево похилене).

Трансформація та прийняття своїх дій, що суперечили цінностям, проявляються в появі молодого листя, людини та птаха (спрямованість у майбутнє). У внутрішньому світі з'являється сам автор. Це тілесне (справжнє) «Я», що проектується в майбутнє. Стає можливим доступ до ресурсів минулого (квітка), які й сприяли зниженню напруження, пересмисленню досвіду.



Рис. 2. Маркери травматичного досвіду (хворий із ПТСР, 34 роки)

Первинно зображення також намальовано чорним кольором (рис. 2). Внутрішній світ сповнений значущими іншими особами, яких уже немає. Страждання, що пов'язані з втратами, капсульовано в рамку, де думки та спогади відділені, як спроба захистити своє тіло та почуття, але це не вдалося, почуття розсічені навпіл. Травматичний досвід з'єднує тіло, почуття та структурує думками (дорога). Травматичні конструкти є минулим і сьогоденням. Вплив нового в цьому просторі нічого не змінює. Внутрішній світ переповнений стражданням і не здатний сприймати нове. У відповідях методики на часову перспективу провідним виступає сконцентрованість на негативному минулому та гедоністичному сьогоденні. Майбутнє ігнорується.

Коли з'являються зелений колір і живі трава, дерева, це трансформація від мертвого до живого. Внутрішній світ оживає, з'являються паростки нового свого життя (рожевий образ), що є проектом себе в майбутньому. Поки що в думках, але вже з'являється майбутнє, що вказує на інтеграцію та формування цілісного досвіду.

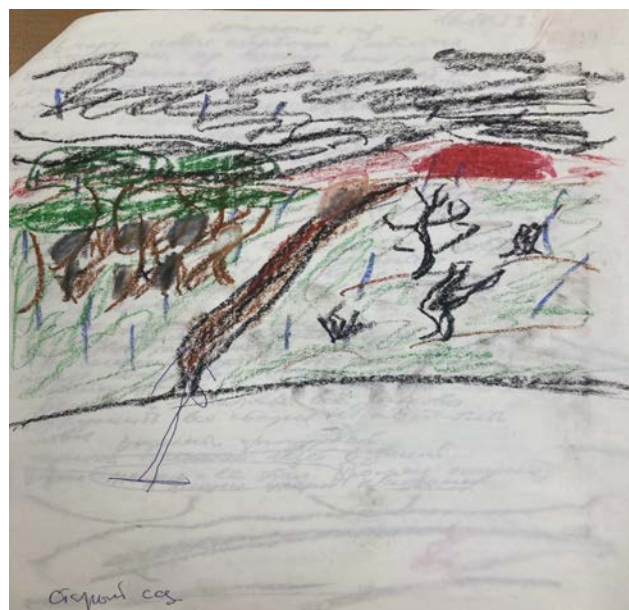


Рис. 3. Маркери травматичного досвіду (хворий із ПТСР, 46 років, розлад адаптації)

Первинно зображення намальоване чорним і коричневим кольорами, без людини (рис. 3). Травматичний досвід у внутрішньому світі відділяється від тіла. Дерева-привиди, могили з минулого розділені загиблими та зламаними деревами в сьогоденні. Контур майбутнього зовсім ігнорується. Емоційна захопленість минулими подіями. Новий досвід ігнорується. Спроби трансформації знижені, розмиті

межі емоційних травматичних конструктів (малювання зелених дерев на чорних, затирання). Трансформація: дощ, як очищення, знесення могил, на яких виростає новий сад. З'являється автор на перетині сьогодення та майбутнього. Це чорний чоловічок, що йде на захід сонця. Метафора автора: «Сад, що помер та віродився».



Рис. 4. Маркери травматичного досвіду (хворий із ПТСР, 27 років)

Первинно зображення намальоване без хмар, сонця, дощу, дерева сухі та чорні, безліч побратимів і сцени війни (рис. 4). Форми травматичного досвіду в тілі, яке сповнене стражданнями втрати, але не може їх реалізувати назовні. Травматичний досвід закапсульований у теперішньому, але травматичні структури проникають у сьогодення під дією фільтрів (відгородженість нещільним парканом). Утримуються стіною від проникнення в майбутнє. Структури травматичного досвіду перекривають доступ до майбутнього. У відповідях за методикою часової перспективи вона спрямована на негативне минуле та майбутнє, що конфліктують одне з одним. Новий досвід приносить велику руйнівну силу, що зламає паркан, травматичний досвід руйнує плани майбутнього (квіти опали) та набути стійкість сьогодення (плоди попадали).

Трансформація відбувається знову возведенням парканів, засвоєнням набутого досвіду (збір стиглих яблук). Хмари та дощ дають можливість виразити горювання по загибим. Горювання, що відбувається не тільки у внутрішньому світі, але і відредаговано на овні. З'являється автор у зоні майбутнього, після сильного урагану, який змітає все, після нього стає легше. І тільки після цього можливі асиміляція та інтеграція досвіду. Сильного страху більше немає, є спокій, подяка за життя та досвід.



Рис. 5. Маркери травматичного досвіду (хворий із ПТСР, 35 років)

Первинно зображено тільки дерева у формі торнадо та чорні риси (рис. 5). Відсутність людей у цьому просторі говорить про виключення соціальності, неможливість її відновлення, бо внутрішні конструкти переживань нині недоступні через складність (болючість) і неможливість інтеграції зі структурами, що вже існували. Новий досвід тільки посилює структури травматичного досвіду, наповнює яскравими емоційними спалахами (червоне та зелене забарвлення із сильним натиском). У результатах за методикою на визначення часового континууму переважає конструкт негативного минулого та фаталістичного сьогодення. Внутрішній світ людини сповнений стражданнями й негативними емоціями, що охоплюють усі три сфери: тіло, почуття та думки, де автор, фантазія минулого, лежить повалений і покинутий усіма. У майбутньому є тільки могила автора, відчай, що змінюється безсиллям і апатією. Така малюнкова трансформація особи та психіки лякає та збуджує.



Рис. 6. «Це – Я» та трансформація хворого через провину (хворий із ПТСР, 38 років,)

Трактування цього зображення визначається тим, що нефантазійне тілесне «Я», в образі дороги страждань

і почуття провини (рис. 6), веде його на страту з визволенням психічної енергії у великому обсязі. Можливість символізувати на малюнку, винести назовні внутрішні структури травматичного досвіду сприяла переживанню під час психотерапії. Внутрішні структури на деякий час стали зовнішніми, які знов увійшли у внутрішній світ, трансформувалися в новий досвід про себе. Була знята емоційна напруга, що дозволило надалі проводити не тільки індивідуальну, але й групову терапію.

Під час малювання оцінювалася емоційна здатність переоцінювання зазнаного травматичного впливу на особистість від негативних до позитивних емоцій, які корегувалися психологами під час проведення психотерапевтичного лікування (когнітивна психотерапія, гештальт-терапія).

Отже, травматичний досвід військовослужбовців під час арттерапії визначив основні характеристики щодо лікування: чорні кольори, відокремлення внутрішнього світу від тіла; дерева-привиди, могили з минулого, зламані дерева, ігнорування та розмиття контурів майбутнього; відсутність емоційної захопленості минулими подіями, ігнорування нового досвіду й інше. На фоні лікування з'являється автор на перетині сьогодення та майбутнього, у 68% випадках – це чорний чоловічок, що йде на захід сонця. Метафора автора: «Сад, що помер та відродився». Трансформація: дощ як очищення, знесення могил, на яких виростає новий сад – це кінцевий результат лікування (довготривалого).

Отримані результати визначили, що зниження активності дорсолатеральної префронтальної кори під час малювання від періоду до лікування та під час лікування було пов'язане зі зменшенням симптомів посттравматичного стресового розладу, особливо після когнітивної терапії. На відміну від гіпотези про підвищену активацію префронтальної кори, цей висновок можна пояснити підвищеною ефективністю у зниженні негативних емоцій, це визначають у своїх спостереженнях (Lieberman et al., 2023).

Однак не виявлено взаємодії між часом і групою, пов'язаної з переоцінюванням свого емоційного стану, що вказує на те, що зміни активності не були однозначно зумовлені функціонально-структурним пошкодженням кори головного мозку. Використання процесів малювання у військових, мабуть, сприяє стимуляції окремої області мозку, наприклад, пов'язаної з емоційним переживанням, що проявляється кольоровими змінами. Зміни в активності мозку у військових проявляються не тільки кольором, але й особистісними або поведінковими реакціями. Ця форма регуляції, подібно до явної регуляції емоцій, є вольовим контролем реакції на емоційний стимул, що пов'язано з подразненням префронтальної області мозку (різноманітні дії руки

під час малювання), зокрема з подразненням скроневої частки, особливо мигдалини, яка дає нам позитивні емоції в житті або коханні, що підвищує нейропластичність мозку (Nicholson et al., 2022; Lieberman et al., 2023).

Отримані дані цього дослідження показали нейронну пластичність, пов'язану із травмофокусованою (експозиційною) терапією, але точний механізм залишається незрозумілим, оскільки вони спричинили як підвищену, так і знижену активацію префронтальної кори. Протягом останнього десятиліття нейробіологічний зворотний зв'язок у реальному часі з використанням арттерапії продемонстрував потенціал у лікуванні посттравматичного стресового розладу (ПТСР), зі стимулюванням прямої нейропластичності.

Висновки. На основі аналізу наукових джерел сучасних та інших дослідників із зазначеної проблематики було виокремлено та теоретично визначено вплив окремих нейрональних структур головного мозку на формування емоцій, доведено, що когнітивно-поведінкова психотерапія у сполученні з арттерапією є ефективною для військовослужбовців, особливо з ПТСР, розладами особистості та для реабілітації хронічно психотичних пацієнтів.

Зміни активації дорсолатеральної префронтальної кори під час малювання від періоду до лікування та під час лікування було пов'язане зі зменшенням симптомів посттравматичного стресового розладу, особливо після когнітивної терапії. На відміну від гіпотези про підвищену активацію префронтальної кори, цей висновок можна пояснити підвищеною ефективністю у зниженні негативних емоцій. Однак вони не виявили взаємодії між часом і групою, пов'язаної з переоцінюванням, що вказує на те, що зміни активності не були однозначно зумовлені лікуванням.

Отримані дані показали нейронну пластичність, пов'язану із травмофокусованою (експозиційною) терапією, але точний механізм нейропластичності, її впливу залишається незрозумілим, оскільки вони спричинили як підвищену, так і знижену активацію префронтальної кори.

Загалом, розглянуто основні стратегії впливу на формування та регуляцію емоційного й особистісного стану після травми, їхню пластичність до відновлення. Виходячи з наявної літератури, неможливо зробити загальні висновки щодо основ різних когнітивних стратегій на відновлення емоцій хворого з ПТСР. Хоча переоцінювання, здається, пов'язане зі зниженою активацією, що безпосередньо пов'язано з ПТСР, усе ще існує можливість для проведення досліджень вищої якості з використанням більших вибірок, порівнянням людей, які зазнали травми, з ПТСР та без нього.

ЛІТЕРАТУРА

- Arendt I. M. T. P., Riisager L. H. G., Larsen J. E., Christiansen T. B., Moelle S. B. Distinguishing between rumination and intrusive memories in PTSD using a wearable self-tracking instrument: A proof-of-concept case study. *The Cognitive Behaviour Therapist*. 2021. Vol. 14. № 15. 21 p.
- Bryant R. A., Erlinger M., Felmingham K., Klimova A., Williams L. M., Malhi G., et al. Reappraisal-related neural predictors of treatment response to cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol*. 2021. Med. 51. P. 2454–2464. DOI: 10.1017/S0033291720001129.
- Берегова Н. П., Джигун Л. М. Психологічна реабілітаційна робота військовослужбовців із психічними травмами. *Теорія та практика формування особистості як суб'єкта самотворення і самозбереження* : монографія. Хмельницький : ФОП Цюпак А.А., 2021. С. 311–325.
- Блінов О. А. Організаційні ресурси психологічної реабілітації військовослужбовців. *Організаційна психологія. Економічна психологія*. 2022. № 1 (25). С. 16–22. DOI: 10.31108/2.2022.1.25.2.
- Ван Дер Колк Бессел. Тіло веде лік. Як лишити психотравми в минулому. Харків : Vivat, 2022. 624 с.
- Cottraux J. Les psychothérapies cognitives et comportementales. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2020.
- Elliott M. L., Knodt A. R., Ireland D., Morris M. L., Poulton R., Ramrakha S., et al. What is the test-retest reliability of common task-functional mri measures? New empirical evidence and a meta-analysis. *Psychol*. 2020. Sci. 31. P. 792–806. DOI: 10.1177/0956797620916786.
- Колесніченко О. С., Приходько І. І., Мацегора Я. В. Психологічна реабілітація військовослужбовців після виконання службово-бойових завдань у бойових умовах : монографія. Харків : НА НГУ, 2021. 75 с.
- Крук І. М., Григус І. М. Сучасний погляд на психологічну реабілітацію військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом. *Rehabilitation and Recreation*. 2023. № 15. С. 50–56. DOI: 10.32782/2522-1795.2023.15.6.
- Ляц О. П., Яцюк М. В. Деструктивний вплив бойового стресу на емоційну сферу особистості військового. *Psychological Prospects Journal*. 2021. P. 128–140. DOI: 10.29038/2227-1376-2021-37-128-140.
- Пасько К. М. Застосування методу арттерапії в разі кризи та психічних травм особистості. *Слобожанський науковий вісник. Серія «Психологія»*. 2023. Вип. 1. С. 39–43.
- Пузирьов Є. В., Ізвєков В. В. Бойовий стрес та його наслідки для військовослужбовців. *Вчені записки Таврійського національного університету імені В. І. Вернадського*. 2023. Т. 34 (73). № 1. С. 203–209. DOI: 10.32782/2709-3093/2023.1/33.
- Förster K., Kanske P. Exploiting the plasticity of compassion to improve psychotherapy. *Curr. Opin. Behav*. 2021. Sci. 39. P. 64–71. DOI: 10.1016/j.cobeha.2021.01.010.
- Gehlenborg J., Bückner L., Berthold M., Miegel F., Moritz St. Feasibility, Acceptance, and Safety of Metacognitive Training for Problem and Pathological Gamblers (Gambling-MCT) : A Pilot Study. *Journal of Gambling Studies*. 2020. № 37 (2). P. 663–687. DOI: 10.1007/s10899-020-09975-w.
- Joshi S. A., Duval E. R., Sheynin J., King A. P., Phan K. L., Martis B., et al. Neural correlates of emotional reactivity and regulation associated with treatment response in a randomized clinical trial for posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2020. № 299. P. 111062. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.111062.
- Konrad A. C., Miu A. C., Trautmann S., Kanske P. Neural correlates and plasticity of explicit emotion regulation following the experience of trauma. *Front. Behav. Neurosci*. 2025. № 19. P. 1523035. DOI: 10.3389/fnbeh.2025.1523035.
- Karatzias T., McGlanaghy E., Cloitre M. Enhanced skills training in affective and interpersonal regulation (ESTAIR): a new modular treatment for ICD-11 complex posttraumatic stress disorder (CPTSD). *Brain Sci*. 2023. № 13. P. 1300. DOI: 10.3390/brainsci13091300.
- Keller M., Mendoza-Quinones R., Cabrera Muñoz A., Iglesias-Fuster J., Virués A. V., Zvyagintsev M., et al. Transdiagnostic alterations in neural emotion regulation circuits – neural substrates of cognitive reappraisal in patients with depression and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2022. № 22. P. 173. DOI: 10.1186/s12888-022-03780-y.
- Korgaonkar M. S., Felmingham K. L., Malhi G. S., Williamson T. H., Williams L. M., Bryant R. A. Changes in neural responses during affective and non-affective tasks and improvement of posttraumatic stress disorder symptoms following trauma-focused psychotherapy. *Transl. Psychiatry*. 2023. № 13. P. 85. DOI: 10.1038/s41398-023-02375-9.
- Lieberman J. M., Rabellino D., Densmore M., Frewen P. A., Steyerl D., Scharnowski F., et al. Posterior cingulate cortex targeted real-time fMRI neurofeedback recalibrates functional connectivity with the amygdala, posterior insula, and default-mode network in PTSD. *Brain Behav*. 2023. № 13. P. e2883. DOI: 10.1002/brb3.2883.
- Miethe S., Wigger J., Wartemann A., Fuchs F. O., Trautmann S. Posttraumatic stress symptoms and its association with rumination, thought suppression and experiential avoidance : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2023. Vol. 45. P. 480–495.
- Moulds M. L., Bisby M. A., Wild J., Bryant R. A. Rumination in Posttraumatic Stress Disorder : a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2020. 51 p.
- Wigger J., Wartemann A., Fuchs F. O., Trautmann S. Posttraumatic stress symptoms and its association with rumination, thought suppression and experiential avoidance : a systematic review and meta-analysis. *J. Psychopathol. Behav. Assess*. 2023. № 45. P. 480–495. DOI: 10.1007/s10862-023-10022-2.
- Weiner L., Lachaux E. Mettre en œuvre un programme de psychoéducation pour la dépression. Malakoff : Dunod, 2022.
- Zarghami M., Rajeh Y. N., Alipour A., Yahyavi S. T., Sadeghi H. The relationship between metacognition, meta-worry, rumination, and cognitive-attentional syndrome in Iranian combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Shiraz E-Med J*. 2022. Vol. 23. № 6. P. 1–6.

REFERENCES

- Berehova, N., & Dzhyhun, L. (2021). *Psykhologichna rehabilitatsiina robota viiskovosluzhbovtiv z psykhiichnymy travmamy. Teor-
iia ta praktyka formuvannia osobystosti yak sub'iekta samotvorennia i samozberezhennia* [Psychological rehabilitation work with mili-

tary personnel suffering from mental trauma. *Theory and practice of personality formation as a subject of self-creation and self-preservation*: monohrafiia. Khmelnytskyi: FOP Tsiupak A.A., 311–325 [in Ukrainian].

Blinov, O. (2022). Orhanizatsiini resursy psykholohichnoi reabilitatsii viiskovosluzhbovtziv [Organisational resources for the psychological rehabilitation of military personnel]. *Orhanizatsiina psykholohiia. Ekonomichna psykholohiia*. 1 (25), 16–22. DOI: 10.31108/2.2022.1.25.2 [in Ukrainian].

Van Der Kolk, Bessel (2022). Tilo vede lik. Yak lyshyty psykhotravmy v mynulomu [The Body Keeps the Score: Brain, Mind, and Body in the Healing of Trauma]. Vydavnytstvo “Vivat”, 624 [in Ukrainian].

Kolesnichenko, O., Prykhodko, I., & Matsehora, Ya. (2021). Psykholohichna reabilitatsiia viiskovosluzhbovtziv pislia vykonannya sluzhbovo-boiovykh zavdan v boiovykh umovakh [Psychological rehabilitation of military personnel after performing combat duties in combat conditions]: monohrafiia. Kharkiv: NA NHU, 75. [in Ukrainian].

Kruk, I., & Hryhus, I. (2023). Suchasnyi pohliad na psykholohichnu reabilitatsiiu viiskovosluzhbovtziv z posttravmatychnym stresovym rozladom [A modern look at psychological rehabilitation for military personnel with post-traumatic stress disorder]. *Rehabilitation and Recreation*, 15, 50–56. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.15.6> [in Ukrainian].

Liashch, O., & Yatsiuk, M. (2021). Destruktyvnyi vplyv boiovoho stresu na emotsiinu sferu osobystosti viiskovoho [The destructive impact of combat stress on the emotional sphere of a soldier's personality]. *Prospects Journal*, 128–140. DOI: 10.29038/2227-1376-2021-37-128-140 [in Ukrainian].

Arendt, Ida Marie T. P., Riisager, Lisa H. G., Larsen, Jakob E., Christiansen, Thomas B., & Stine, B. (2021). Moelle Distinguishing between rumination and intrusive memories in PTSD using a wearable self-tracking instrument: A proof-of-concept case study. *The Cognitive Behaviour Therapist*, Vol. 14. № 15. 21 p. <https://doi.org/10.1017/S1754470X2100012X>.

Bryant, R.A., Erlinger, M., Felmingham, K., Klimova, A., Williams, L.M., & Malhi, G., et al. (2021). Reappraisal-related neural predictors of treatment response to cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 51, 2454–2464. DOI: 10.1017/S0033291720001129.

Cottraux, J. (2020). Les psychothérapies cognitives et comportementales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

Gehlenborg, Josefine, Bücker, Lara, Berthold, Mira, Miegel, Franziska, & Moritz, Steffen (2020). Feasibility, Acceptance, and Safety of Metacognitive Training for Problem and Pathological Gamblers (Gambling-MCT): A Pilot Study. *Journal of Gambling Studies*, 37 (2): 663–687. DOI: 10.1007/s10899-020-09975-w.

Elliott, M.L., Knodt, A.R., Ireland, D., Morris, M.L., Poulton, R., & Ramrakha, S., et al. (2020). What is the test-retest reliability of common task-functional mri measures? New empirical evidence and a meta-analysis. *Psychol. Sci.*, 31, 792–806. DOI: 10.1177/0956797620916786.

Förster, K., & Kanske, P. (2021). Exploiting the plasticity of compassion to improve psychotherapy. *Curr. Opin. Behav. Sci.*, 39, 64–71. DOI: 10.1016/j.cobeha.2021.01.010.

Joshi, S.A., Duval, E.R., Sheynin, J., King, A.P., Phan, K.L., & Martis, B., et al. (2020). Neural correlates of emotional reactivity and regulation associated with treatment response in a randomized clinical trial for posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 299: 111062. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.111062.

Konrad, A.C., Miu, A.C., Trautmann, S., & Kanske, P. (2025). Neural correlates and plasticity of explicit emotion regulation following the experience of trauma. *Front. Behav. Neurosci.*, 19: 1523035. DOI: 10.3389/fnbeh.2025.1523035.

Karatzias, T., Mc Glinaghy, E., & Cloitre, M. (2023). Enhanced skills training in affective and interpersonal regulation (ESTAIR): a new modular treatment for ICD-11 complex posttraumatic stress disorder (CPTSD). *Brain Sci.*, 13: 1300. DOI: 10.3390/brainsci13091300.

Keller, M., Mendoza-Quiriones, R., Cabrera Muñoz, A., Iglesias-Fuster, J., Virués, A.V., & Zvyagintsev, M., et al. (2022) Transdiagnostic alterations in neural emotion regulation circuits – neural substrates of cognitive reappraisal in patients with depression and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*, 173. DOI: 10.1186/s12888-022-03780-y.

Korgaonkar, M.S., Felmingham, K.L., Malhi, G.S., Williamson, T.H., Williams, L.M., & Bryant, R.A. (2023). Changes in neural responses during affective and non-affective tasks and improvement of posttraumatic stress disorder symptoms following trauma-focused psychotherapy. *Transl. Psychiatry*, 13: 85. DOI: 10.1038/s41398-023-02375-9.

Lieberman, J.M., Rabellino, D., Densmore, M., Frewen, P.A., Steyerl, D., & Scharnowski, F., et al. (2023). Posterior cingulate cortex targeted real-time fMRI neurofeedback recalibrates functional connectivity with the amygdala, posterior insula, and default-mode network in PTSD. *Brain Behav.*, 13: e2883. DOI: 10.1002/brb3.2883.

Miethe, S., Wigger, J., Wartemann, A., Fuchs, F.O., & Trautmann, S. (2023). Posttraumatic stress symptoms and its association with rumination, thought suppression and experiential avoidance: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 45 (2), 480–495. <https://doi.org/10.1007/s10862-023-10022-2>.

Moulds, Michelle L., Bisby, Madelyne A., Wild, Jennifer, & Bryant, Richard A. (2020). Rumination in Posttraumatic Stress Disorder: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 51. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101910>.

Weiner, L., & Lachaux, E. (2022). Mettre en œuvre un programme de psychoéducation pour la dépression. Malakoff: Dunod.

Стаття надійшла до редакції 23.03.2025

Стаття прийнята до друку 20.06.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Корнацький В.М. – концепція та дизайн роботи, корекція статті, критичний огляд;

Кириченко А.Г. – збір і аналіз даних, написання статті, критичний огляд;

Рожкова І.В. – збір і аналіз даних, участь у написанні статті, формування висновків;

Абрамов С.В. – збір і аналіз даних, корекція статті, анотація, висновки;

Храмцова В.В. – збір даних, аналіз, обробка;

Бегун Є.В. – збір даних, статистична обробка результатів.

Електронна адреса для листування з авторами: grial2401@gmail.com

УДК 615.851:159.964:612.821

Віктор МАЦИШИН

молодший науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини, ДНУ «ЦТОЗ» ДУС, вул. Верхня, 5, м. Київ, Україна, 01014 (vmatsyshyn@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4356-8758

SCOPUS: 58691883300

Анатолій КРАВЧЕНКО

доктор медичних наук, завідувач наукового відділу внутрішньої медицини, ДНУ «ЦТОЗ» ДУС, вул. Верхня, 5, м. Київ, Україна, 01014 (dmkravchenko1955@yahoo.com)

ORCID: 0000-0001-6863-0197

SCOPUS: 57211094984

Ольга МОЖАРІВСЬКА

лікар-інфекціоніст, КНП «Консультативно-діагностичний центр», вул. Богдана Хмельницького, 37, м. Київ, Україна, 01054 (omozharivska@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-0320-5174

Бібліографічний опис статті: Мацишин В., Кравченко А., Можарівська О. (2025). Вплив дихальних практик на психоемоційний стан та автономну нервову систему: огляд сучасних досліджень (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 2, 32–43, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-32>

ВПЛИВ ДИХАЛЬНИХ ПРАКТИК НА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА АВТОНОМНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Дихальні практики все частіше визнаються ефективним інструментом для покращання психоемоційного благополуччя та регуляції автономної нервової системи (АНС). У статті систематизовані сучасні наукові дані щодо впливу дихальних технік на психоемоційне здоров'я, зокрема на зниження стресу, тривожності та депресії. Також розглядаються фізіологічні механізми дії автономної нервової системи через активацію парасимпатичної нервової системи (ПНС).

Мета дослідження – оцінити вплив дихальних практик на автономну нервову систему (АНС), варіабельність серцевого ритму (ВСР), рівень кортизолу та психоемоційний стан, зокрема рівень стресу, тривожності та симптоми посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Особливу увагу приділено застосуванню дихальних технік серед військовослужбовців під час війни в Україні, їхній ефективності в умовах високого стресу та фізичних навантажень.

Матеріал і методи. Джерелами стали наукові статті з бази даних "PubMed", метааналіз у Scientific Reports, а також огляди у Physiopedia та Psychology Today. Дані про покращання настрою та фізіологічне відновлення, отримані з рандомізованого контрольованого дослідження (Balban et al., 2023). Додатково застосовано клінічні дослідження для оцінювання варіабельності серцевого ритму (ВСР), рівнів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), кортизолу й активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГПН) у відповідь на дихальні вправи.

Результати дослідження. Дихальні практики, зокрема глибоке дихання зі швидкістю 4–10 вдихів/хв, значно впливають на автономну нервову систему, через активацію парасимпатичної нервової системи. Стимуляція блукаючого нерва проявляється зниженням частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, що підтверджено результатами досліджень.

Висновок. Дихальні практики є доступним і ефективним методом покращання психоемоційного благополуччя та регуляції автономної нервової системи. Їхня здатність активувати парасимпатичну нервову систему, оптимізувати симпто-парасимпатичний баланс і впливати на нейротрансмітери, як-от гамма-аміномасляна кислота, робить їх цінним інструментом у боротьбі зі стресом і тривожністю. У контексті війни в Україні ця техніка особливо актуальна для військовослужбовців, допомагає підтримувати бойову готовність і психологічне здоров'я в екстремальних умовах.

Ключові слова: автономна нервова система (АНС), симпатична нервова система (СНС), парасимпатична нервова система (ПНС), варіабельність серцевого ритму (ВСР), психоемоційний стан, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), діафрагмальне дихання, повне дихання.

Viktor MATSYSHYN

Junior Researcher State Institution of Science “Center of innovative healthcare technologies” State Administrative Department, 5, Verkhnia Street, Kyiv, Ukraine, 01014 (vmatsyshyn@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4356-8758

SCOPUS Author ID: 58691883300

Anatolii KRAVCHENKO

Doctor of Medicine, Head of the Scientific Department of Internal Medicine, State Institution of Science “Center of innovative healthcare technologies” State Administrative Department, 5, Verkhnia Street, Kyiv, Ukraine, 01014 (dmkravchenko1955@yahoo.com)

ORCID: 0000-0001-6863-0197

SCOPUS Author ID: 57211094984

Olga MOZHARIVSKA

Infectious Diseases Physician, KNP “Consultative and Diagnostic Center” of Shevchenkivskyi district of Kyiv, 37, Bohdan Khmelnytskyi Street, Kyiv, Ukraine, 01054 (omozharivska@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-0320-5174

To cite this article: Matsyshyn V., Kravchenko A., Mozharivska O. (2025). Vplyv dykhalnykh praktyk na psykhoemotsiyni stan ta avtonomnu nervovu systemu: ohliad suchasnykh doslidzhen (oglad literatury) [The impact of breathing practices on the psycho-emotional state and the autonomic nervous system: a review of contemporary research]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 32–43, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-32>

THE IMPACT OF BREATHING PRACTICES ON THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE AND THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: A REVIEW OF CONTEMPORARY RESEARCH

Actuality. Breathing practices are increasingly recognised as an effective tool for improving psycho-emotional well-being and regulating the autonomic nervous system (ANS). This article systematises contemporary scientific data on the effects of breathing techniques on psycho-emotional health, particularly in reducing stress, anxiety, and depression. It also examines the physiological mechanisms of the ANS through the activation of the parasympathetic nervous system (PNS).

To assess the impact of breathing practices on the autonomic nervous system (ANS), heart rate variability (HRV), cortisol levels, and psycho-emotional state, specifically stress levels, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD). Particular attention is given to the application of breathing techniques among military personnel during the war in Ukraine and their effectiveness under conditions of high stress and physical exertion.

Material and methods. The sources included scientific articles from the PubMed database, a meta-analysis in Scientific Reports, and reviews in Physiopedia and Psychology Today. Data on mood improvement and physiological recovery were obtained from a randomised controlled trial (Balban et al., 2023). Additional clinical studies were used to assess heart rate variability (HRV), gamma-aminobutyric acid (GABA) levels, cortisol levels, and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in response to breathing exercises.

Research results. Breathing practices, particularly deep breathing at a rate of 4–10 breaths per minute, have a significant impact on the ANS by activating the PNS. Stimulation of the vagus nerve contributes to a reduction in heart rate and blood pressure, as confirmed by research findings.

Conclusion. Breathing practices are an accessible and effective method for improving psycho-emotional well-being and regulating the ANS. Their ability to activate the PNS, optimise sympathovagal balance, and influence neurotransmitters such as GABA makes them a valuable tool in combating stress and anxiety. In the context of the war in Ukraine, these techniques are particularly relevant for military personnel, helping to maintain combat readiness and psychological health in extreme conditions.

Key words: autonomic nervous system (ANS), sympathetic nervous system (SNS), parasympathetic nervous system (PNS), heart rate variability (HRV), psycho-emotional state, post-traumatic stress disorder (PTSD), diaphragmatic breathing, slow breathing.

Вступ. Актуальність. Автономна нервова система (далі – АНС) відіграє ключову роль у регуляції несвідомих фізіологічних функцій, як-от серцебиття, дихання та травлення. Вона складається із симпатичної (далі – СНС) і парасимпатичної (далі – ПНС) гілок, балансом між якими визначається психо-емоційний стан людини. Хронічний стрес і тривожність часто пов’язані із сильною активністю СНС, тоді як ПНС сприяє розслабленню та відновленню.

Дихальні практики, зокрема діафрагмальне дихання, привернули увагу дослідників через їхній вплив на АНС і психоемоційне благополуччя. Дослідження показують, що діафрагмальне дихання може спричиняти реакцію розслаблення в організмі, покращувати як фізичне, так і психічне здоров’я. Одне дослідження (Ма та ін., 2017) показало, що курс дихальних практик протягом восьми тижнів значно знижує рівень кортизолу, покращує когні-

тивні функції та зменшує негативний вплив у здорових дорослих.

Фізіологічні механізми впливу дихальних практик тісно пов'язані з функцією АНС. Дослідження підтверджують, що навіть один сеанс дихальних вправ може знизити артеріальний тиск, підвищити варіабельність серцевого ритму (далі – ВСР) (Wang et al., 2010; Lehrer, Gevirtz, 2014), покращити функцію легень (Шоу та ін., 2010) і зміцнити дихальні м'язи. Регулярні дихальні тренування асоціюються зі зниженням активності СНС і посиленням активації ПНС, що сприяє відновленню нервової системи (Вемпаті, Теллес, 2002; Рагхурадж, Теллес, 2003).

Вплив дихальних практик на емоційну сферу та реакцію на стрес також підтверджено численними дослідженнями. Наприклад, 30-денний курс дихальних вправ значно знизив рівень тривожності у вагітних жінок (Chung et al., 2010). Окрім того, семи-денна інтенсивна програма дихальних тренувань зменшила депресію та хронічний біль у спині (Текур та ін., 2012). Позитивний ефект на психоемоційний стан також задокументовано у клінічних дослідженнях щодо лікування посттравматичного стресового розладу (далі – ПТСР), панічних атак та інших розладів (Сахар та ін., 2001; Descilo et al., 2010; Голдін, Гросс, 2010).

Когнітивні зміни в результаті виконання дихальних практик також становлять науковий інтерес. Дослідження показують, що регулярне використання дихальних технік покращує увагу, пам'ять і когнітивну гнучкість (Фріман та ін., 1999). Наприклад, електроенцефалографічні (далі – ЕЕГ) дослідження показали підвищену β -активність у фронтальних і потиличних ділянках мозку під час дихальних практик, що корелює з покращанням когнітивних функцій (Bhatia et al., 2003; Снайдер та ін., 2006). Функціональна магнітно-резонансна томографія (далі – фМРТ) підтвердила підвищену активність у нижній фронтальній корі та медіальних скроневих зонах під час медитативних дихальних практик (Hernández et al., 2015).

Одним із ключових механізмів, через які дихальні практики впливають на стресовий і емоційний стан, є регуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (далі – ГГН). Кортизол, головний гормон стресу, є показником активації ГГН. Підвищені рівні кортизолу асоціюються з депресією, тривожністю та іншими негативними емоціями (Клоу та ін., 2010). Дослідження свідчать, що регулярне використання дихальних технік може бути ефективним інструментом для регуляції рівня кортизолу та зниження фізіологічного стресу (Матоусек та ін., 2010).

Незважаючи на значну кількість позитивних результатів, дослідження дихальних практик мають обмеження. Деякі дослідження мають невеликі вибірки, відсутність контрольних груп або неналежну методику стандартизації. Останні дослідження зосереджені на окремих аспектах впливу дихальних технік – фізіологічному, емоційному чи когнітивному, що ускладнює формування цілісного розуміння їхнього загального впливу на здоров'я (Шмідт та ін., 2000; Бут та ін., 2014). З огляду на вищенаведене майбутні дослідження мають зосередитися на комплексному підході до вивчення механізмів впливу дихальних практик на організм людини, виключно з їхньою роллю в підтримці психоемоційного балансу, покращанні когнітивних функцій і зниженні рівня стресу. Упровадження структурованих програмованих дихальних тренувань у життя може стати ефективним інструментом для профілактики захворювань і загального зміцнення здоров'я.

Мета дослідження – оцінити вплив дихальних практик на автономну нервову систему (АНС), варіабельність серцевого ритму (ВСР), рівень кортизолу та психоемоційний стан, зокрема рівень стресу, тривожності та симптоми посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Особливу увагу приділено застосуванню дихальних технік серед військовослужбовців під час війни в Україні, а також оцінюванню їхньої ефективності в умовах високого стресу й фізичних навантажень.

Матеріали та методи дослідження. Для підготовки статті проведено пошук у Мережі за запитом: “breathing practices and autonomic nerves system” (дихальні практики й автономна нервова система), “breathing practices and mental health” (дихальні практики та психічне здоров'я), “breathing practices and GABA levels” (дихальні практики та рівні ГАМК). Джерелами стали наукові статті з бази даних “PubMed”, метааналіз із Scientific Reports, а також огляди з Physiopedia та Psychology Today. Детальний аналіз фізіологічних ефектів повного дихання базується на дослідженні з РМС (Руссо та ін., 2017). Дані про настрій і фізіологічне відновлення отримані з рандомізованого контрольованого дослідження (Балбан та ін., 2023). Усі джерела процитовані відповідно до стандартів наукових публікацій.

Додатково використано результати клінічних досліджень, які оцінювали варіабельність серцевого ритму (ВСР), рівень гамма-аміномасляної кислоти (далі – ГАМК), концентрацію кортизолу й активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГН) у відповідь на дихальні вправи.

Результати дослідження та їх обговорення. Дихальні практики впливають на автономну нервову

систему через активацію парасимпатичної нервової системи, сприяють фізіологічному розслабленню та зниженню рівня стресу. Покращання варіабельності серцевого ритму й зниження рівня кортизолу є ключовими механізмами цих ефектів. Вплив на психоемоційний стан частково пояснюється нейрохімічними змінами, зокрема підвищенням рівня ГАМК, що відкриває нові перспективи для досліджень у сфері психічного здоров'я (Zhang et al., 1997; Seals et al., 1990).

Цікаво, що різні техніки мають особливі переваги: циклічне дихання перевершує медитацію за емоційними ефектами, тоді як діафрагмальне дихання є універсальним інструментом для зняття напруги. Діафрагмальне дихання (далі – ДД) сприяє збільшенню об'єму легень, після чого рух діафрагми позитивно корелюється з легеневою вентиляцією (Аксельрод та ін., 1981). Контроль дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину знижує хеморефлекторну відповідь на гіпоксію та гіперкапінію (Лімберг та ін., 2013). Зниження частоти дихання збільшує дихальний об'єм (далі – ДО), підвищує ефективність вентиляції завдяки залученню альвеол, зменшує мертвий простір і підвищує насиченість артеріальної крові (Zhang et al., 1997; Біло та ін., 2012). Отже, ДД може покращити рівень оксигенації крові.

Фізіологічні ефекти дихання включають його вплив на частоту серцевих скорочень (далі – ЧСС), системний артеріальний тиск і об'єм крові, що циркулює. Вдих зменшує внутрішньогрудний тиск і збільшує венозне повернення крові до правого передсердя, що збільшує серцевий викид, тоді як під час видиху повернення крові до лівого передсердя зменшується (Zhang et al., 1997). Повільне дихання покращує чутливість барорефлексів, варіабельність серцевого ритму та коливання артеріального тиску (Біло та ін., 2012; Лі та ін., 2003). Дихання тісно пов'язане з функцією АНС. Діафрагмальний нерв, який контролює діафрагму, з'єднаний із блукаючим нервом (парасимпатична нервова система) (Коцян та ін., 2017). Зниження частоти дихання через ДД активує парасимпатичну нервову систему, пригнічує симпатичну активність (Ambrosino et al., 1981). Відомо, що частота дихання приблизно вісім вдихів на хвилину сприяє домінуванню ПНС (Chung et al., 2010). Оскільки знижена варіабельність серцевого ритму асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень (Таср та ін., 2010), ДД може позитивно впливати на здоров'я серцево-судинної системи. Окрім того, практика йоги сприяє зміщенню мозкової активності в бік домінування ПНС (Вілемюр та ін., 2015). Дослідження показують, що дихання стимулює вагусну активацію ГАМК-енерге-

тичних шляхів у мозку, знижує рівень стресу та тривожності (Балбан та ін., 2023).

Вплив на автономну нервову систему. Дихальні практики, зокрема глибоке дихання зі швидкістю 4–10 вдихів на хвилину, значно впливають на АНС через активацію ПНС. Стимуляція блукаючого нерва веде до зниження частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, що підтверджено дослідженнями. Наприклад, дихання зі швидкістю 8 вдихів на хвилину посилює вагальний тонус і зміщує домінування в бік ПНС. Оптимальний симпатопарасимпатичний баланс досягається на 6 вдихах на хвилину, що покращує ВСР – показник адаптивності АНС до стресу. Довгострокові ефекти, як-от стійке підвищення активності ПНС, регулярно спостерігаються після 3 місяців практики (Руссо та ін., 2017).

Вплив на психоемоційний стан. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що дихальні практики зменшують стрес ($g = -0,35$, $p = 0,0009$), тривожність ($g = -0,32$, $p < 0,0001$) і депресію ($g = -0,40$, $p < 0,0001$) (Фінчам та ін., 2023). Циклічне зітхання з подовженим видихом виявилось ефективнішим за медитації для покращання настрою ($p < 0,05$) (Балбан та ін., 2023). Дихальні техніки також впливають на нейротрансмітери. Наприклад, підвищення рівня ГАМК в мозку, пов'язане з дихальними вправами в поєднанні з іншими техніками, сприяє зниженню тривожності та покращенню емоційного стану (Стрітер, 2019).

Вплив контрольованого дихання на серцево-судинну та дихальну системи. Результати проведеного аналізу наукових досліджень демонструють чіткий зв'язок між контрольованим диханням і фізіологічними параметрами серцево-судинної та дихальної систем. У чотирьох дослідженнях (Едмондс та ін., 2009; Park, Park, 2012; Лін та ін., 2014); Ван Діст та ін., 2014) встановлено, що контроль дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину значно підвищує варіабельність серцевого ритму, зокрема, стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (далі – SDNN) і спектральну потужність низьких частот (далі – LF). Водночас відзначено зниження високих частот (далі – HF) і дуже низьких (далі – VLF).

Зміни фізіологічних показників корелювали із суб'єктивними відчуттями учасників. (Едмондс та ін., 2009) показали, що стан комфорту та легкості дихання досягає піку за найвищих рівнів SDNN і LF. (Park, Park, 2012) знайшли, що за швидкості 10 вдихів на хвилину потужність HF зростала, а вміст LF/HF зменшувався, що може вказувати на домінування ПНС. Окрім того, автори досліджували зв'язок між рисами особистості та варіабельністю серцевого

ритму: кооперативність мала зворотну кореляцію з HF, тоді як самотрансценденція корелювала з обома спектрами (LF і HF).

Дослідження (Лін та ін., 2014) підтвердило ефективність дихання вдих – видих 5 : 5 і 4 : 6. Учасники цих сесій мали вищі значення SDNN і LF/HF та глибше розслаблення. (Ван Діст та ін., 2014) також спостерігали підвищення HF і LF за швидкості 6 вдихів на хвилину, що супроводжувалося зниженням тривожності та посиленням відчуття задоволення.

Проте два дослідження не виявили чіткого зв'язку між серцево-судинними показниками та психологічними ефектами контрольованого дихання (Старк та ін., 2000; Kharya, Gupta, 2014). У першому (Старк та ін., 2000) зростання LF, HF і BCP спостерігалось за частоти дихання 9 вдихів на хвилину, але психологічних змін (емоційні оцінки за шкалою самооцінювання Manikin) не було. У дослідженні (Kharya, Gupta, 2014) порівняли прана-йогу (повне дихання) і техніку Суддаршан Крія (швидке дихання), після 150 днів практики не виявили значних змін у показниках BCP, але відзначили позитивний вплив прана-йоги на спосіб життя.

Біозворотний зв'язок варіабельності серцевого ритму та його вплив. Біозворотний зв'язок BCP є ще одним ефективним методом регуляції серцево-судинних параметрів. У дослідженні (Lehrer et al., 2003) показано, що 10 сесій біозворотного зв'язку зі швидкістю дихання 5,4–6 вдихів на хвилину привели до підвищення BCP і LF, водночас зниження HF. Ефект зберігався навіть після завершення сесії. Учасники спостерігали зменшення негативних ефектів (наприклад, тривожності), але загальний рівень розслаблення не змінювався.

(Гросс та ін., 2016) продемонстрували, що п'ять сесій біозворотного зв'язку BCP підвищили загальну BCP у працівників спортивних установ, хоча зміни в емоційній регуляції були мінімальними. (Грузелієр та ін., 2014) зазначили, що після 10 сесій біозворотного зв'язку рівень тривожності значно знизився у студентів танцювальних консерваторій, хоча їхні творчі здібності залишилися незмінними.

Два інші дослідження (Сакакібара та ін., 2013; Зіпман та ін., 2015) не виявили значних психологічних змін після застосування біозворотного зв'язку BCP, хоча (Сакакібара та ін., 2013) спостерігали підвищення HF під час сну після біозворотного зв'язку, на відміну від інших груп.

Зв'язок між диханням і центральною нервовою системою. Вплив контрольованого дихання на центральну нервову систему досліджували (Фумото та ін., 2004; Ю та ін., 2011; Park, Park, 2012;

Critchley et al., 2015). Вони показали, що повне дихання стимулює альфа-хвильову активність в електроенцефалографії (далі – EEG), яка асоціюється зі станами розслаблення та концентрації.

(Фумото та ін., 2004) показали, що під час дзен-танден-дихання (3–4 вдихи на хвилину) альфа-активність у тім'яних ділянках значно знизилася, тоді як альфа-2-активність (10–13 Гц) збільшилася. (Ю та ін., 2011) підтвердили ці результати, підвищивши оксигенацію в передній передфронтальній корі (зони Бродмана 9 і 10) під час дзен-танден-дихання, що супроводжувалося зниженням тривожності.

(Park, Park, 2012) виявили, що за швидкості дихання 10 вдихів на хвилину тета-активність зменшувалася в лівій фронтальній і правій тім'яній ділянках мозку, що показує покращання когнітивних функцій. (Critchley et al., 2015) за допомогою функціональної МРТ показали, що дихання зі швидкістю 5,5 вдиху на хвилину активує підкоркові структури мозку, включно з гіпокампом і гіпоталамусом, що може бути пов'язано з регуляцією емоцій і стресу.

Проте (Цудзі, 2010) не виявив відмінностей в альфа-активності чи суб'єктивному стані між групами, які практикували вільне та спонтанне дихання, що може пояснюватися невеликим розміром вибірки в дослідженні.

У підсумку можна зробити висновок, що контроль дихання позитивно впливає на серцево-судинну, дихальну та центральну нервову системи. Однак ефективність залежить від тривалості практики, частоти дихання та індивідуальних особливостей учасників.

Дихальні техніки давно визнані за їхню здатність впливати як на фізичне, так і на психічне благополуччя. Різні типи дихальних вправ пропонують унікальні переваги – від покращання настрою до зниження стресу, кращої регуляції автономної нервової системи. Нижче наведено декілька відомих дихальних практик і їхні специфічні ефекти:

1. **Циклічне дихання.** Покращує настрій і знижує частоту дихання (Балбан та ін., 2023).

2. **Діафрагмальне дихання.** Стимулює парасимпатичну нервову систему (ПНС) через глибокий вдих, сприяє розслабленню (Північно-західна медицина, 2023).

3. **Кубічне дихання.** Допомагає регулювати дихання у стресових ситуаціях (Фізіопедія, 2023).

Циклічне дихання – це спеціальна дихальна техніка, яка ефективно регулює емоційні стани та знижує рівень стресу. У дослідженні (Балбан та ін., 2023) продемонстровано, що ця практика має значний позитивний вплив на емоційне благополуччя.

Після регулярного виконання циклічного дихання учасники показали зниження рівня стресу та покращання настрою, що підтверджено суб'єктивними опитуваннями та фізіологічними вимірами. Оскільки ця техніка зосереджена на контрольованому подовженому видиху, вона посилює активацію парасимпатичної нервової системи, що знижує симпатичну активність і сприяє загальному розслабленню тіла. Отже, циклічне дихання можна вважати ефективним методом зниження стресу та покращання емоційного благополуччя, особливо в разі хронічного стресу чи підвищеної тривожності.

Діафрагмальне дихання є однією з найбільш досліджених технік серед дихальних практик. Його основний механізм дії приводить до активації парасимпатичної нервової системи через стимуляцію блукаючого нерва, що сприяє зниженню частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та рівня кортизолу – головного гормону стресу. Дослідження підтверджують ефективність діафрагмального дихання для зниження як фізіологічного, так і психологічного стресу. Систематичний огляд (Mernagh, Nagan, 2019) охопив три дослідження, які продемонстрували покращання варіабельності серцевого ритму, зниження частоти дихання та нормалізацію артеріального тиску після застосування цієї техніки. Одне з досліджень, включених до огляду, показало значне зниження рівню кортизолу у слині після практики діафрагмального дихання, що вказує на його потенціал і регуляцію стресових реакцій. Діафрагмальне дихання також впливає на когнітивні функції та емоційне благополуччя. У дослідженні (Ma et al., 2017) восьми тижневий курс тренувань з діафрагмальним диханням (20 сесій) у здорових дорослих привів до покращання концентрації уваги та зменшення негативних емоційних станів. Автори припускають, що ці ефекти зумовлені підвищенням рівня кисню у крові та покращанням нейропластичності. Окрім того, нарративний огляд (Кім, 2020) виявив переваги діафрагмального дихання в лікуванні таких станів, як хронічне обструктивне захворювання легень (далі – ХОЗЛ), мігрень, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (далі – ГЕРХ) і тривожні розлади. Однак автор зазначає, що якості доказів у деяких випадках занизька, необхідні подальші дослідження для підтвердження цих результатів. Отже, діафрагмальне дихання є ефективною та доступною технікою, яка полегшує зниження як фізіологічного, так і психологічного стресу, покращує когнітивні функції та посилює регуляцію автономної нервової системи.

Дихальні тренування зі швидкістю 6 вдихів на хвилину та ВСР. Теоретичні механізми, через які

дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину впливають на ВСР, включають стимуляцію дихальних і автономних рефлексів, як-от барорефлекси, що приводить до покращання функції барорефлексів і підвищення ефективності газообміну (Lehrer, Gevirtz, 2014). Кілька досліджень зосередилися саме на тренуваннях із частотою 6 вдихів на хвилину як засобі покращання ВСР.

Дослідження (Бернарді та ін., 2001; Radaelli et al., 2004; Chang et al., 2010) виявили, що контроль повного дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину асоціюється з підвищенням ВСР, порівняно зі звичною частотою дихання (Руссо та ін., 2017). (Таріон та ін., 2012) спостерігали, що люди, які практикували дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину протягом одного місяця, відчули зниження частоти дихання у спокої, підвищення HF ВСР у спокої. (Sürücü et al., 2021) повідомили про зростання як HF, так і LF ВСР, а також підвищення показника LF/HF у здорових дорослих, які практикували 6 вдихів на хвилину.

(Ван Діст та ін., 2014) також виявили, що дихання зі швидкістю 6 вдихів на хвилину привело до більшого зростання ВСР порівняно із 12 вдихами на хвилину. (Лін та ін., 2014) досліджували хворих з діагнозом великого депресивного розладу (далі – ВДР), які отримували лише медикаменти, або брали участь у групі біозворотного зв'язку ВСР протягом 60 хвилин на тиждень протягом шести тижнів, додатково до медикаментів. Порівняно з пацієнтами, які отримували лише медикаменти, ті, хто проходив біозворотний зв'язок ВСР разом із медикаментами, показали зниження депресії та тривожності, а також підвищення SDNN, LF ВСР і разом LF/HF. Цікаво, що показники HF ВСР істотно не змінилися.

Кубічне дихання – це техніка, яка забезпечує однакові фази вдиху, затримки дихання, видиху та знову затримки дихання. Ця практика широко використовується у стресових ситуаціях, оскільки сприяє стабілізації емоційного стану та покращанню когнітивних функцій. Метааналіз (Шоу та ін., 2023) підтвердив, що дихальні техніки, виключно з кубічним диханням, значно впливають на зниження рівню кортизолу й ослаблення симптомів стресу. Це підкреслює ефективність методу регуляції психофізіологічного стану людини.

Кубічне дихання також використовується в когнітивно-поведінковій терапії для контролю рівня тривожності, що робить його цінним інструментом для людей з високим рівнем стресу й нервовою напругою (Фізіопедія, 2023). Отже, кубічне дихання є ефективною технікою для управління стресовими реакціями, яку можна застосовувати як у терапевтичних, так і в повсякденних умовах.

Дихальні практики для військовослужбовців під час війни в Україні. Дихальні практики набули особливої актуальності під час війни в Україні для військовослужбовців, які перебувають у надзвичайно складних умовах, що характеризуються високим рівнем стресу, небезпекою та психологічним напруженням. Умови можуть призвести до розвитку тривожності, депресії та посттравматичного стресового розладу (ПТСР), що негативно впливає на їхню бойову готовність і загальне благополуччя. Дихальні техніки, як-от повне дихання (4–10 вдихів на хвилину), можуть активувати парасимпатичну нервову систему, сприяти розслабленню та зниженню тривожності – ключові чинники для підтримки психологічної стійкості в бойових ситуаціях (Шпаєр, 1995).

Фізіологічні переваги також значні: зниження рівня кортизолу та підвищення варіабельності серцевого ритму допомагають військовослужбовцям адаптуватися до стресу, скоротити час фізіологічного відновлення після інтенсивних бойових завдань. Простота та доступність дихальних технік роблять їх ідеальними для використання в польових умовах тому, що вони не потребують спеціального обладнання чи тривалого навчання. Воїни можуть використовувати ці практики для швидкого зняття напруги перед операціями, під час короткого перепочинку або після виконання завдань, для відновлення нервового балансу. Дослідження серед ветеранів війни підтверджують ефективність дихальних практик у зменшенні симптомів ПТСР (Бордоні, Заньєр, 2013), демонструють їхній потенціал як частини реабілітації українських воїнів після повернення з бойових дій.

Проте наявні дослідження мають обмеження. По-перше, методи діафрагмального дихання (ДД) не стандартизовані: тривалість вдиху та видиху варіювалася від 4 до 8 секунд, а учасники виконували ДД у різних положеннях (лежачи, напівсидячи або сидячи) (Бордоні, Заньєр, 2013). Оптимальна частота дихання та постава для максимізації фізіологічних переваг ще не визначені. По-друге, ефективність ДД може залежати від тяжкості стану. Наприклад, у разі наявності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) ДД може бути шкідливим через ризик посилення задишки. По-третє, дослідження мали значну гетерогенність у характеристиках учасників, частоті та тривалості втручань, а також контрольних умовах. Включення широкого спектра досліджень у метааналіз (1950–2010-ті рр.) може ускладнити узагальнення результатів, оскільки сучасні методи аналізу даних є точнішими. Окрім того, останні дослідження мають коротку тривалість (4–6 тижнів),

довгі ефекти ДД потребують подальшого вивчення (Рой та ін., 2018; Вікерсон та ін., 2016).

Незважаючи на ці обмеження, діафрагмальне дихання має потенціал для покращання здоров'я в різних умовах, без серйозних побічних ефектів. Воно також може бути безпечним і корисним під час реабілітації після захворювань, трансплантації органів, за допомогою неінвазивної природи. Подальші дослідження з покращеною методологічною ефективністю допоможуть уточнити механізми дії діафрагмального дихання та його ефективність у клінічній практиці.

Висновки. Дихальні практики є доступними й ефективними методами для покращання емоційного благополуччя, регуляції автономної нервової системи. Їхня здатність активувати парасимпатичну нервову систему, оптимізувати симпто-парасимпатичний баланс і впливати на нейротрансмітери, як-от ГАМК, робить їх цінним інструментом у боротьбі зі стресом і тривожністю. У контексті війни в Україні ця техніка особливо актуальна для військовослужбовців, допомагає підтримувати бойову готовність і психологічне здоров'я в екстремальних умовах. Подальші дослідження мають зосередитися на порівнянні різних технік і їхніх довготривалих ефектів, зокрема в контексті воєнних умов.

Проведений аналіз наукових даних показав, що всі обговорювані дихальні техніки довели свою ефективність у зниженні рівня стресу, покращанні регуляції вегетативної нервової системи. Діафрагмальне дихання та повне глибоке дихання є найефективнішими для нормалізації фізіологічних показників, як-от рівень кортизолу, артеріальний тиск і варіабельність серцевого ритму. Циклічне дихання виявилось найбільш корисним для поліпшення емоційного благополуччя, а кубічне дихання є ефективним методом контролю стресу в екстремальних ситуаціях. Дихальні практики значно впливають на автономну нервову систему, активують парасимпатичну, що приводить до фізіологічного розслаблення та зниження стресу. Ключовими механізмами цього ефекту є покращання варіабельності серцевого ритму та зниження рівня кортизолу, що підтверджено дослідженнями (Руссо та ін., 2017; Бернаді та ін., 2001; Lundberg et al. 1996).

Діафрагмальне дихання покращує газообмін у легенях, знижує частоту дихання? збільшує дихальний об'єм, що сприяє більшому насиченню артеріальної крові киснем (Руссо та ін., 2017; Lundberg, et al., 1996). Повільне дихання (6 вдихів на хвилину) зменшує хеморефлекторну відповідь на гіпоксію та гіперкапію, стабілізує дихальний гомеостаз (Seals et

al., 1990). Окрім того, ДД підвищує чутливість барорефлексів і стабілізує артеріальний тиск, що є причиною здоров'я серцево-судинної системи (Руссо та ін., 2017; Відігал та ін., 2016; Pinna et al., 2000).

Дихальні техніки можуть бути ефективним інструментом для регуляції емоційного благополуччя, частково завдяки їхньому впливу на нейрохімічні процеси в мозку. Дослідження показують, що активація блукаючого нерва через дихання стимулює шляхи ГАМК у мозку, що знижує рівень стресу та тривожності (Джерат та ін., 2015). Проте результати метааналізів свідчать про несумісний вплив медитації та усвідомлених дихальних практик на варіабельність серцевого ритму, що потребує подальшого дослідження з більш суворими методологічними підходами (Відігал та ін., 2016). Дихальні практики мають особливу цінність для військовослужбовців, які перебувають в умовах високого рівня стресу. Повільне дихання (4–10 вдихів на хвилину) може сприяти розслабленню, покращувати адаптацію до стресових ситуацій і прискорювати відновлення після бойових завдань (Кабрал та ін., 2015). Простота та доступність цих технік роблять їх ефективним інструментом для польових умов. Дослідження серед ветеранів війни підтверджують ефективність дихальних практик у зменшенні симптомів посттравматичного стресового розладу, підкреслюють їхній потенціал у реабілітації та допомозі військовослужбовцям в адаптації до цивільного життя.

Незважаючи на численні переваги, наявні дослідження мають обмеження. По-перше, відсутні стандартизовані підходи до виконання діафрагмального дихання, що ускладнює порівняння результатів між дослідженнями (Кабрал та ін., 2015). По-друге, ефективність ДД може варіюватися залежно від тяжкості стану; наприклад, у разі наявності ХОЗЛ ДД може мати неоднозначний ефект. По-третє, великі дослідження мають короткий період спостереження (4–6 тижнів), що ускладнює оцінювання довгостроко-

вого впливу дихальних практик (Кабрал та ін., 2015; Руссо та ін., 2017).

З огляду на отримані результати, необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження, з низьким ризиком підвищеності, для підтвердження довгострокових ефектів діафрагмального дихання (ДД) на фізичне та психічне здоров'я. Особливо важливим є вивчення взаємозв'язку між спостереженням за диханням в медитації, його свідомою регуляцією в дихальних практиках, що дозволить більш чітко зрозуміти механізми, які лежать в основі їхнього впливу на фізіологічні та психологічні показники. Окрім того, необхідні дослідження із залученням військовослужбовців для оцінювання ефективності цих технік у реальних бойових умовах.

Отже, дихальні практики є перспективним інструментом для покращання психофізіологічного стану, особливо в умовах стресу. Їх можна інтегрувати у програми підготовки військовослужбовців, використовувати як ефективний метод реабілітації після бойових дій, що сприятиме підвищенню стійкості до стресу та загального благополуччя.

Дотримання етичних норм. Це дослідження проведено на основі аналізу наукової літератури й інформаційних баз даних, які не містили персональних даних. Тому це дослідження не потребує схвалення Етичного комітету.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження можливості вивчення довгострокових ефектів діафрагмального дихання на фізичне та психічне здоров'я, особливо в умовах високого стресу, як-от воєнної ситуації. Можливі дослідження із суворими методологіями, включно з рандомізованими контрольованими дослідженнями, щоб краще зрозуміти механізми переваг дихальних практик, оцінити їхню ефективність у реальних бойових і реабілітаційних сценаріях.

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

- Del Pozo J. M., Gevirtz R. N., Scher B., Guarneri E. Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2004. Vol. 147. № 3. P. e11. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.08.013.
- Del Pozo J. M., Gevirtz R. N., Scher B., Guarneri E. Heart rate variability biofeedback therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease : A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2004. Vol. 29. № 2. P. 121–133. DOI: 10.1023/B:AP-BI.0000026637.13137.6d.
- Gevirtz R. The promise of heart rate variability biofeedback: Evidence-based applications. *Biofeedback*. 2013. Vol. 41. № 3. P. 110–120. DOI: 10.5298/1081-5937-41.3.01.
- Gevirtz R. Resonant frequency training: An integrative approach to HRV biofeedback. *Principles and practice of stress management* / P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk, W. E. Sime (eds.). 4th ed. New York : Guilford Press, 2021. P. 373–403.
- Ginsberg J. P., Berry M. E., Powell D. A. Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2010. Vol. 16. № 4. P. 52–60.
- Goessl V. C., Curtiss J. E., Hofmann S. G. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2017. Vol. 47. № 15. P. 2578–2586. DOI: 10.1017/S0033291717001003.

- Hassett A. L., Radvanski D. C., Vaschillo E. G., Vaschillo B., Sigal L. H., Karavidas M. K., et al. A pilot study of the efficacy of heart rate variability biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007. Vol. 32. № 1. P. 1–10. DOI: 10.1007/s10484-006-9028-0.
- Henriques G., Keffer S., Abrahamson C., Horst S. Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2011. Vol. 36. № 2. P. 101–112. DOI: 10.1007/s10484-011-9151-4.
- Karavidas M. K., Lehrer P. M., Vaschillo E., Vaschillo B., Marin H., Buyske S., et al. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007. Vol. 32. № 1. P. 19–30. DOI: 10.1007/s10484-006-9029-z.
- Kim H. G., Cheon E. J., Bai D. S., Lee Y. H., Koo B. H. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investigation*. 2018. Vol. 15. № 3. P. 235–245. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.
- Lehrer P. M., Vaschillo E., Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: Rationale and manual for training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2000. Vol. 25. № 3. P. 177–191. DOI: 10.1023/A:1009554825745.
- Lehrer P., Vaschillo E., Vaschillo B., Lu S. E., Eckberg D. L., Edelberg R., et al. Biofeedback treatment for asthma. *Chest*. 2004. Vol. 126. № 2. P. 352–361. DOI: 10.1378/chest.126.2.352.
- Lehrer P., Vaschillo E., Vaschillo B., Lu S. E., Eckberg D., Edelberg R., et al. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosomatic Medicine*. 2003. Vol. 65. № 5. P. 796–805. DOI: 10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19.
- Lehrer P., Kaur K., Sharma A., Shah K., Huseby R., Bhavsar J., Zhang Y. Heart rate variability biofeedback improves emotional and physical health and performance : A systematic review and meta-analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2020. Vol. 45. P. 109–129. DOI: 10.1007/s10484-020-09466-z.
- Lehrer P., Eddie D. Dynamic processes in regulation and some implications for biofeedback and biobehavioral interventions. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2013. Vol. 38. № 2. P. 143–155. DOI: 10.1007/s10484-013-9217-6.
- Lehrer P., Woolfolk R. L., Sime W. E. Principles and practice of stress management. 4th ed. New York : Guilford Press, 2021. 657 p.
- Lehrer P. M., Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? *Frontiers in Psychology*. 2014. Vol. 5. Article 756. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00756.
- Lehrer P. M., Karavidas M. K., Lu S. E., Feldman J., Kranitz L., Abraham S., Scardella A. Heart rate variability biofeedback: Effects of age on heart rate variability, baroreflex gain, and asthma. *Chest*. 2006. Vol. 129. № 2. P. 278–284. DOI: 10.1378/chest.129.2.278.
- Lin I. M., Fan S. Y., Yen C. F., Yeh Y. C., Tang T. C., Huang M. F., et al. Heart rate variability biofeedback increased autonomic activation and improved symptoms of depression and insomnia among patients with major depression disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2019. Vol. 17. № 2. P. 222–232. DOI: 10.9758/cpn.2019.17.2.222.
- Lin G., Xiang Q., Fu X., Wang S., Chen S., et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2012. Vol. 18. № 2. P. 143–152. DOI: 10.1089/acm.2010.0607.
- McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., Bradley R. T. The coherent heart: Heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review*. 2009. Vol. 5. № 2. P. 10–115.
- Nolan R. P., Kamath M. V., Floras J. S., et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *American Heart Journal*. 2005. Vol. 149. № 6. P. 1137.e1–1137.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.015.
- Nolan R. P., Floras J. S., Harvey P. J., et al. Behavioral neurocardiac training in hypertension: A randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2010. Vol. 55. № 4. P. 1033–1039. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146233.
- Prinsloo G. E., Rauch H. G. L., Lambert M. I., Muench F., Noakes T. D., Derman W. E. The effect of short duration heart rate variability biofeedback on cognitive performance during laboratory-induced cognitive stress. *Applied Cognitive Psychology*. 2011. Vol. 25. № 5. P. 792–801. DOI: 10.1002/acp.1750.
- Prinsloo G. E., Derman W. E., Lambert M. I., Rauch H. G. L. The effect of a 6-week heart rate variability biofeedback intervention on employees at risk for cardiovascular disease. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2013. Vol. 38. № 1. P. 21–28. DOI: 10.1007/s10484-012-9204-9.
- Ratanasiripong P., Sverduk K., Hayashino D., Prince J. Setting up the next generation biofeedback program for stress and anxiety management for college students: Using heart rate variability and electrodermal activity biofeedback. *Biofeedback*. 2010. Vol. 38. № 1. P. 28–32. DOI: 10.5298/1081-5937-38.1.28.
- Ratanasiripong P., Ratanasiripong N., Kathalae D. Biofeedback intervention for stress and anxiety among nursing students: A randomized controlled trial. *ISRN Nursing*. 2012. Article ID 827972. P. 1–5. DOI: 10.5402/2012/827972.
- Reiner R. Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders: Results of a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2008. Vol. 33. № 1. P. 55–61. DOI: 10.1007/s10484-008-9054-x.
- Shaffer F., McCraty R., Zerr C. L. A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*. 2014. Vol. 5. P. 1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- Siepmann M., Aykac V., Unterdörfer J., Petrowski K., Mueck-Weymann M. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2008. Vol. 33. № 4. P. 195–201. DOI: 10.1007/s10484-008-9064-8.
- Sherlin L. H., Gevirtz R., Wyckoff S., Muench F. Effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms in veterans : A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009. Vol. 34. № 2. P. 135–143. DOI: 10.1007/s10484-009-9085-2.
- Tan G., Dao T. K., Farmer L., Sutherland R. J., Gevirtz R. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2011. Vol. 36. № 1. P. 27–35. DOI: 10.1007/s10484-010-9141-y.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996. Vol. 93. № 5. P. 1043–1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

Thayer J. F., Åhs F., Fredrikson M., Sollers J. J., Wager T. D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012. Vol. 36. № 2. P. 747–756. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009.

Vaschillo E. G., Vaschillo B., Lehrer P. M. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2006. Vol. 31. № 2. P. 129–142. DOI: 10.1007/s10484-006-9009-3.

Vaschillo E. G., Vaschillo B., Buckey J., Pandina R., Bates M. Resonance frequency training in heart rate variability biofeedback: Methodology and review of pilot studies. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2011. Vol. 36. № 3. P. 197–204. DOI: 10.1007/s10484-011-9165-6.

Vaschillo E. G., Vaschillo B., Lehrer P. M. Resonant frequency biofeedback: Theory and practical applications. *Principles and practice of stress management* / P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk, W. E. Sime (eds.). 4th ed. New York : Guilford Press, 2021. P. 341–372.

Wang Y.-L., Zhang W., Li Y., Wang J.-X., Zhou R., Xie X.-H., Zhang Z.-H. The effect of heart rate variability biofeedback on the regulation of autonomic nervous system function and symptoms in patients with post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2020. Vol. 11. Article 582032. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.582032.

Zucker T. L., Samuelson K. W., Muench F., Greenberg M. A., Gevirtz R. N. The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms : A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009. Vol. 34. № 2. P. 135–143. DOI: 10.1007/s10484-009-9085-2.

REFERENCES

Balban, M.Y., Neri, E., & Kogon, M., et al. (2023). Short structured breathing exercises improve mood and reduce physiological arousal. *PMC*. Retrieved from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9873947/>.

Ma, X., Yue, Z.-Q., Gong, Z.-Q., Zhang, H., Duan, N.-Y., Shi, Y.-T., Wei, G.-X., & Li, Y.-F. (2017). The effect of diaphragmatic breathing on attention, negative affect, and stress in healthy adults. *PMC*. Retrieved from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5455070/>.

Wang, S.-Z., Li, S., Xu, X.-Y., Lin, G.-P., Shao, L., & Zhao, Y., et al. (2010). Effect of slow abdominal breathing combined with biofeedback on blood pressure and heart rate variability in prehypertension. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16 (8), 841–848. Retrieved from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2009.0577>.

Lehrer, P.M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5, 756. Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2014.00756/full>.

Shaw, I., Shaw, B.S., & Brown, G.A. (2010). Role of diaphragmatic breathing and aerobic exercise in improving pulmonary function and maximal oxygen consumption in asthmatics. *Science & Sports*, 25, 139–145. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0765159709001063?via%3Dihub>.

Vempati, R.P., & Telles, S. (2002). Yoga-based guided relaxation reduces sympathetic activity judged from baseline levels. *Psychological Reports*, 90 (2), 487–494. Retrieved from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pr0.2002.90.2.487>.

Raghuvar, P., & Telles, S. (2003). Effect of yoga-based and forced uninostril breathing on the autonomic nervous system. *Perceptual and Motor Skills*, 96 (1), 79–80. Retrieved from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pms.2003.96.1.79>.

Chung, L.J., et al. (2010). Home-based deep breathing for depression in patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 47, 1346–1353. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.03.007>.

Tekur, P., Nagarathna, R., Chametcha, S., Hankey, A., & Nagendra, H.R. (2012). A comprehensive yoga program improves pain, anxiety, and depression in chronic low back pain patients more than exercise: An RCT. *Complementary Therapies in Medicine*, 20, 107–118. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229912000040?via%3Dihub>.

Sahar, T., Shalev, A.Y., & Porges, S.W. (2001). Vagal modulation of responses to mental challenge in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50 (9), 646–653. Retrieved from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322300010453>.

Descilo, T., Vedamurtachar, A., Gerbarg, P.L., Nagaraja, D., Gangadhar, B. N., Damodaran, B., et al. (2010). Effects of a yoga breath intervention alone and in combination with an exposure therapy for post-traumatic stress disorder and depression in survivors of the 2004 South-East Asia tsunami. *Acta Psychiatrica Scand.* Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2009.01466.x>.

Goldin, P.R., & Gross, J.J. (2010). Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion*, 10, 83–91. Retrieved from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/a0018441>.

Freeman, F.G., Mikulka, P.J., Prinzel, L.J., & Scerbo, M.W. (1999). Evaluation of an adaptive automation system using three EEG indices with a visual tracking task. *Biol. Psychol.*, 50, 61–76. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301051199000022?via%3Dihub>.

Bhatia, M., Kumar, A., Kumar, N., Pandey, R.M., & Kochupillai, V. (2003). Electrophysiologic evaluation of Sudarshan Kriya: an EEG, BAER, P300 study. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15255618/>.

Snayder, N.A., Agarkova, N.O., & Lyulyakina, E.G. (2006). The bioelectrical brain activity in humans who practiced Sudarshan Kriya, in *Proceedings of the World Conference Expanding Paradigms: Science, Consciousness and Spirituality*, New Delhi.

Hernández, S.E., Suero, J., Rubia, K., & González-Mora, J.L. (2015). Monitoring the neural activity of the state of mental silence while practicing Sahaja yoga meditation. *J. Altern. Complement. Med.*, 21, 175–179. Retrieved from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2013.0450>.

Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci. Biobehavior. Rev.*, 35, 97–103. Retrieved from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763409002085>.

Matousek, R.H., Dobkin, P.L., & Pruessner, J. (2010). Cortisol as a marker for improvement in mindfulness-based stress reduction. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 16, 13–19. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744388109000644?via%3Dihub>.

Schmidt, N.B., Woolaway-Bickel, K., Trakowski, J., Santiago, H., Storey, J., & Koselka, M., et al. (2000). Dismantling cognitive-behavioral treatment for panic disorder: questioning the utility of breathing retraining. *J. Consult. Clin. Psychol.* Retrieved from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/2F0022-006X.68.3.417>.

- Booth, S., Burkin, J., Moffat, C., & Spathis, A. (2014). Breathing Techniques for Breathlessness Managing Breathlessness in Clinical Practice. Berlin: Springer, 67–112. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4754-1_5.
- Russo, M., Santarelli, J.M., & O'Rourke, D. (2017). Physiological effects of slow breathing in healthy humans. *PMC*. Retrieved from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5709795/>.
- Zhang, P.Z., Tapp, W.N., & Reisman, S.S., et al. (1997). Respiration response curve analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44, 321–325. Retrieved from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/563302/>.
- Seals, D.R., Suwarno, N.O., & Dempsey, J.A. (1990). Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ. Res.*, 67, 130–141. Retrieved from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.67.1.130>.
- Akselrod, S., Gordon, D., & Ubel, F.A., et al. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213, 220–222. Retrieved from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6166045>.
- Limberg, J.K., Morgan, B.J., & Schrage, W.G., et al. (2013). Respiratory influences on muscle sympathetic nerve activity and vascular conductance in the steady state. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 305, H1074 – H1081. Retrieved from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00013.2013>.
- Bilo, G., Revera, M., Bussotti, M., Bonacina, D., Styczkiewicz, K., Caldara, G., Giglio, A., Faini, A., Giuliano, A., & Lombardi, C., et al. (2012). Effects of slow deep breathing at high altitude on oxygen saturation, pulmonary and systemic hemodynamics. *PLoS ONE*, 7, e49074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049074>.
- Lee, J.S., Lee, M.S., Lee, J.Y., Cornélissen, G., Otsuka, K., & Halberg, F. (2003). Effects of diaphragmatic breathing on ambulatory blood pressure and heart rate. *Biomed. Pharmacother.*, 57 (Suppl. S1), 87s–91s. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.08.011>.
- Kocjan, J., Adamek, M., Gzik-Zroska, B., Czyżewski, D., Rydel, M. (2017). Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm: A review. *Adv. Respir. Med.*, 85, 224–232. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0037>.
- Ambrosino, N., Paggiaro, P.L., Macchi, M., Filieri, M., Toma, G., Lombardi, F.A., Del Cesta, F., Parlanti, A., Loi, A.M., & Baschieri, L. (1981). A study of short-term effect of rehabilitative therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 41, 40–44. <https://doi.org/10.1159/000194357>.
- Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., Brosschot, J.F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.*, 141, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
- Villemure, C., Čeko, M., Cotton, V.A., & Bushnell, M.C. (2015). Neuroprotective effects of yoga practice: Age-, experience-, and frequency-dependent plasticity. *Front. Hum. Neurosci.*, 9, 281. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00281>.
- Jerath, R., Crawford, M.W., Barnes, V.A., & Harden, K. (2015). Self-regulation of breathing as a primary treatment for anxiety. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 40, 107–115. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9279-8>.
- Fincham, G.W., Strauss, K., & Kavanagh, C. (2023). Effects of breathwork on stress and mental health: a meta-analysis of randomised controlled trials. Scientific Reports. Retrieved from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-27247-y>.
- Streeter, C.C. (2019). How yoga and breathing help the brain relax. Psychology Today. Retrieved from: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/psychiatry-the-people/201901/how-yoga-and-breathing-help-the-brain-unwind>.
- Edmonds, W.A., Kennedy, T.D., Hughes, P.A., & Calzada, P.J. (2009). A single-participants investigation of the effects of various biofeedback-assisted breathing patterns on heart rate variability: a practitioner's approach. *Biofeedback*, 37, 141–146. Retrieved from: <https://biofeedback.kglmeridian.com/view/journals/biof/37/4/article-p141.xml>.
- Park, Y.J., & Park, Y.B. (2012). Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice. *Complement. Ther. Med.*, 20, 393–399. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.07.008>.
- Lin, I.M., Tai, L.Y., & Fan, S.Y. (2014). Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *Int. J. Psychophysiol.*, 91, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>.
- Van Diest, I., Verstappen, K., Aubert, A.E., Widjaja, D., Vansteenwegen, D., & Vlemincx, E. (2014). Inhalation/Exhalation ratio modulates the effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 39, 171–180. Retrieved from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10484-014-9253-x>.
- Stark, R., Schienle, A., Walter, B., & Vaitl, D. (2000). Effects of paced respiration on heart period and heart period variability. *Psychophysiology*, 37, 302–309. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-8986.3730302>.
- Kharya, C., Gupta, V., Deepak, K.K., Sagar, R., Upadhyay, A., & Kochupillai, V., et al. (2014). Effect of controlled breathing exercises on the psychological status and the cardiac autonomic tone: Sudarshan Kriya and Prana-yoga. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 58, 211–221. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25906603/>.
- Lehrer, P.M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S.E., Eckberg, D.L., & Edelberg, R., et al. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom. Med.*, 65, 796–805. Retrieved from: https://journals.lww.com/bsam/abstract/2003/09000/heart_rate_variability_biofeedback_increases.12.aspx.
- Gross, M.J., Shearer, D.A., Bringer, J.D., Hall, R., Cook, C.J., & Kilduff, L.P. (2016). Abbreviated resonant frequency training to augment heart rate variability and enhance on-demand emotional regulation in elite sport support staff. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 41, 263–274. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9330-9>.
- Gruzelier, J.H., Thompson, T., Redding, E., Brandt, R., & Steffert, T. (2014). Application of alpha/theta neurofeedback and heart rate variability training to young contemporary dancers: state anxiety and creativity. *Int. J. Psychophysiol.*, 93, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.004>.
- Sakakibara, M., Hayano, J., Oikawa, L.O., Katsamanis, M., & Lehrer, P. (2013). Heart rate variability biofeedback improves cardiorespiratory resting function during sleep. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 38, 265–271. Retrieved from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10484-013-9232-7>.
- Siepmann, M., Aykac, V., Unterdörfer, J., Petrowski, K., & Weymann, M. (2008). A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 33, 195–201.
- Fumoto, M., Sato-Suzuki, I., Seki, Y., Mohri, Y., & Arita, H. (2004). Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neurosci. Res.*, 50, 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.07.001>.
- Yu, X., Fumoto, M., Nakatani, Y., Sekiyama, T., Kikuchi, H., & Seki, Y., et al. (2011). Activation of the anterior prefrontal cortex and serotonergic system is associated with improvements in mood and EEG changes induced by Zen meditation practice in novices. *Int. J. Psychophysiol.*, 80, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.02.004>.
- Critchley, H.D., Nicotra, A., Chiesa, P.A., Nagai, Y., Gray, M.A., & Minati, L., et al. (2015). Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates. *PLoS ONE*, 10 (6), e0127082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127082>.

- Tsuji, Y. (2010). Pattern of breathing speed responses to EEG and mood changes. *Gazzetta Medica Italiana. Archivio Per Le Scienze Mediche*, 169, 149–156. Retrieved from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gazzetta-medica-italiana/article.php?cod=R22Y2010N04A0149>.
- Northwest Medicine (2023). 4 breathing techniques for better health. Retrieved from: <https://www.nm.org/healthbeat/healthy-tips/4-breathing-techniques-for-better-health>.
- Physiopedia (2023). Breathing exercises. *Physio-pedia*. Retrieved from: https://www.physio-pedia.com/Breathing_Exercises.
- Mernagh, P.J., & Hagan, A.E. (2019). Effectiveness of diaphragmatic breathing for reducing physiological and psychological stress in adults: A quantitative systematic review. *PubMed*. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436595/>.
- Kim, Y. (2020). Effects of diaphragmatic breathing on health: A narrative review. *National Center for Biotechnology Information*. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602530/>.
- Shaw, T., et al. (2023). Effect of breathwork on stress and mental health: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Scientific Reports*, 13 (1), 1–12. Retrieved from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-27247-y>.
- Spyer, K.M. (1995). Central nervous mechanisms responsible for cardio-respiratory homeostasis. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 381, pp. 73–79). Retrieved from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1895-2_8.
- Bordoni, B., & Zanier, E. (2013). Anatomic connections of the diaphragm: Influence of respiration on the body system. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 6, 281–291. Retrieved from: <https://www.dovepress.com/anatomic-connections-of-the-diaphragm-influence-of-respiration-on-the-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>.
- Roi, G.S., Mosconi, G., Totti, V., Angelini, M.L., Brugin, E., Sarto, P., Merlo, L., Sgarzi, S., Stancari, M., & Todeschini, P., et al. (2018). Renal function and physical fitness after 12-mo supervised training in kidney transplant recipients. *World Journal of Transplantation*, 8 (1), 13–22. Retrieved from: <https://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v8/i1/13.htm>.
- Wickerson, L., Rozenberg, D., Janaudis-Ferreira, T., Deliva, R., Lo, V., Beauchamp, G., Helm, D., Gottesman, C., Mendes, P., & Vieira, L., et al. (2016). Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World Journal of Transplantation*, 6 (3), 517–524. Retrieved from: <https://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v6/i3/517.htm>.
- Russo, M.A., Santarelli, D.M., & O'Rourke, D. (2017). The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe*, 13, 298–309. <https://doi.org/10.1183/20734735.009817>.
- Bernardi, L., Gabutti, A., Porta, C., & Spicuzza, L. (2001). Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *Journal of Hypertension*, 19, 2221–2229. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00016>.
- Lundberg, J.O., Settergren, G., & Gelinder, S., et al. (1996). Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 158, 343–347. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-201X.1996.557321000.x>.
- Seals, D.R., Suwarno, N.O., & Dempsey, J.A. (1990). Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circulation Research*, 67, 130–141.
- Vidigal, G.A., Tavares, B.S., & Garner, D.M., et al. (2016). Slow breathing influences cardiac autonomic responses to postural maneuver: Slow breathing and HRV. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 23, 14–20. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744388115300189?via%3Dihub>.
- Pinna, G.D., Maestri, R., & Mortara, A., et al. (2000). Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 278 (3), H932–H941. Retrieved from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.2000.278.3.H932>.
- Jerath, R., Crawford, M.W., Barnes, V.A., & Harden, K. (2015). Self-regulation of breathing as a primary treatment for anxiety. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 40, 107–115. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9279-8>.
- Cabral, L.F., D'Elia, T.C., Marins, D.S., Zin, W.A., & Guimarães, F.S. (2015). Pursed lip breathing improves exercise tolerance in COPD: A randomized crossover study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 51 (4), 411–418. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691248/>.
- Lehrer, P.M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5, 756. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>.
- Radaelli, A., Raco, R., Perfetti, P., Viola, A., Azzellino, A., & Signorini, M.G., et al. (2004). Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *Journal of Hypertension*, 22, 1361–1370. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000125446.28861.51>.
- Tharion, E., Samuel, P., Rajalakshmi, R., Gnanasenthil, G., & Subramanian, R.K. (2012). Influence of deep breathing exercise on spontaneous respiratory rate and heart rate variability: A randomised controlled trial in healthy subjects. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 56, 80–87.
- Sürücü, C.E., Güner, S., Cüce, C., Aras, D., Akça, F., & Arslan, E., et al. (2021). The effects of six-week slow, controlled breathing exercises on heart rate variability in physically active, healthy individuals. *Pedagogy of Physical Culture and Sports*, 25, 4–9. <https://doi.org/10.15561/10.15561/26649837.2021.0101>.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2025
Стаття прийнята до друку 30.06.2025
Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній

Внесок авторів:

Мацішин В.С. – розробка ідеї дослідження, збір і аналіз літературних джерел, написання основного тексту статті;

Кравченко А.М. – дизайн дослідження, наукове редагування, внесення правок та затвердження остаточного варіанту рукопису;

Можарівська О.М. – вичитка, пошук і аналіз додаткових джерел, коректування стилістичних і граматичних помилок, підготовка до публікації.

Електронна адреса для листування з авторами: vmatsyshyn@gmail.com

UDC 615.07:612.3:582.782

Anatoly LEVYTSKY

Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Grain and Feed Technology, Odesa National Technological University, Kanatna Street, 112, Odesa, Ukraine, 65039 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1966-542X

SCOPUS: 7004258441

Researcher: B-2672-2016

Oleg BURDO

Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Processes, Equipment and Energy Management, Odesa National Technological University, Kanatna Street, 112, Odesa, Ukraine, 65039 (burdooleg777@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2630-1819

SCOPUS: 56616362800

Researcher: CGO-3063-2022

Yaroslav YUZKIV

PhD in Medical Sciences, Neurologist, Deputy Director of the State Institution "Lisova Polyana" Center for Mental Health and Rehabilitation of Veterans of the Ministry of Health of Ukraine, Liniya Street, 7, Kyiv, Ukraine, 04075 (Yaroslavvyuzkiv@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-2003-053X

Vladyslav VELYCHKO

Candidate of Medical Sciences, Physician-Surgeon at the Department of invasive Methods of Diagnosis and Treatment, Odesa Regional Clinical Hospital, Akademika Zabolotny Street, 26/32, Odesa, Ukraine, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5038-8312

Vladimir MALINOVSKII

PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Phytopreparations Technology, Odessa National Technological University, Kanatna Street, 112, Odesa, Ukraine, 65039 (vmalinovskii@meta.ua)

ORCID: 0000-0001-6261-0398

SCOPUS: 7006766590

Researcher: AAF-9048-2019

Iryna SELIVANSKA

Candidate of Technical Sciences, Senior Lecturer at 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: HWR-8720-2023

Alla LAPINSKA

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Grain and Feed Technology, Odessa National Technological University, Kanatna Street, 112, Odesa, Ukraine, 65039 (alocnka.onaft@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4217-2516

SCOPUS: 57223318327

Researcher: B-6483-2016

Kostiantyn PAVLENKO

PhD of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course in Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2, Odesa, Ukraine, 65000 (dockonstantyn@ukr.net)

ORCID: 0009-0004-7710-6492

SCOPUS: 57284948000

To cite this article: Levitsky A., Burdo O., Yuzkiv Ya., Velychko V., Malinovskii V., Selivanska I., Lapinska A., Pavlenko K. (2025). Doslidzhennia vmistu antotsianiniv v kontsentrati soku chervonoho vynohradu, otrymanoho metodom mikrokhvylovoi dehidratatsii [Study of anthocyanin content in red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 44–52, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-44>

STUDY OF ANTHOCYANIN CONTENT IN RED GRAPE JUICE CONCENTRATE OBTAINED BY MICROWAVE DEHYDRATION

Actuality. Anthocyanins, as representatives of polyphenols with antioxidant properties, have a wide range of protective biological properties that attract vitamin P.

Aim of the study. To investigate the composition and content of polyphenolic compounds, in particular anthocyanins, in red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration.

Material and methods. The content of anthocyanins, flavonols and ascorbic acid was determined in juices from red grapes, actinidia and apples. The composition and content of polyphenolic compounds in red grape juice concentrate was determined using HPLC. Alcohol-free grape juice concentrate was obtained using a dehydration method developed by us using electromagnetic energy.

Research results. It was found that red grape juice contains a significant amount of anthocyanins, unlike juice from actinidia fruits and apples. The HPLC method determined the content of anthocyanins in red grape juice concentrate at 115,3 mg% which is more than 65% of the content of all polyphenolic compounds. Catechins and catechol-like compounds account for less than 25% of the content of all polyphenolic compounds.

Conclusion. Studies have found that due to the high content of anthocyanins, red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration can be recommended as a dietary supplement for pathological conditions caused by oxidative stress.

Key words: grapes, anthocyanins, polyphenolic compounds.

Анатолій ЛЕВИЦЬКИЙ

доктор біологічних наук, професор, професор кафедри технології зерна та комбікормів, Одеський національний технологічний університет, вул. Канатна, 112, м. Одеса, Україна, 65039 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1966-542X

SCOPUS: 7004258441

Researcher: B-2672-2016

Олег БУРДО

доктор технічних наук, професор, завідувач кафедри процесів, обладнання та енергетичного менеджменту, Одеський національний технологічний університет, вул. Канатна, 112, м. Одеса, Україна, 65039 (burdooleg777@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2630-1819

SCOPUS: 56616362800

Researcher: CGO-3063-2022

Ярослав ЮЗЬКІВ

кандидат медичних наук, лікар-невропатолог, заступник директора Центру психічного здоров'я та реабілітації ветеранів війни Державного закладу «Центр психічного здоров'я та реабілітації ветеранів «Лісова поляна» Міністерства охорони здоров'я України», вул. Лінія, 7, м. Київ, Україна, 04075 (Yaroslavyuzkiv@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-2003-053X

Владислав ВЕЛИЧКО

кандидат медичних наук, лікар-хірург відділення інвазійних методів діагностики та лікування, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», вул. Академіка Заболотного, 26/32, м. Одеса, Україна, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5038-8312

Володимир МАЛИНОВСЬКИЙ

кандидат біологічних наук, доцент, старший науковий співробітник лабораторії технології фітопрепаратів, Одеський національний технологічний університет, вул. Канатна, 112, м. Одеса, Україна, 65039 (vmalinovskii@meta.ua),

ORCID: 0000-0001-6261-0398

SCOPUS: 7006766590

Researcher: AAF-9048-2019

Ірина СЕЛІВАНСЬКА

кандидат технічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65000 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9273-4401

SCOPUS: 57223324301

Researcher: HWR-8720-2023

Алла ЛАПІНСЬКА

кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри технології зерна та комбікормів, Одеський національний технологічний університет, вул. Канатна, 112, м. Одеса, Україна, 65039 (alocnka.onaft@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4217-2516

SCOPUS: 57223318327

Researcher: B-6483-2016

Костянтин ПАВЛЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної, військової та дитячої хірургії із циклом урології та офтальмології, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65000 (dockonstantyn@ukr.net),

ORCID: 0009-0004-7710-6492

SCOPUS: 57284948000

Бібліографічний опис статті: Левицький А., Бурдо О., Юзьків Я., Величко В., Малиновський О., Селіванська І., Лапінська А., Павленко К. (2025). Дослідження вмісту антоціанінів у концентраті соку червоного винограду, отриманого методом мікрохвильової дегідратації. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 44–52, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-44>

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ АНТОЦІАНІНІВ У КОНЦЕНТРАТІ СОКУ ЧЕРВОНОГО ВІНОГРАДУ, ОТРИМАНОГО МЕТОДОМ МІКРОХВИЛЬОВОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ

Актуальність. Антоціаніни, як представники поліфенолів з антиоксидантними властивостями, володіють широким спектром захисних біологічних властивостей, приманних вітаміну Р.

Мета дослідження – дослідити склад і вміст поліфенольних сполук, зокрема антоціанінів, у концентраті соку червоного винограду, отриманого методом мікрохвильової дегідратації.

Матеріал і методи. Уміст антоціанінів, флавонолів і аскорбінової кислоти визначали в соках із червоного винограду, актинідії та яблук. Склад і вміст поліфенольних сполук у концентраті соку червоного винограду визначали за допомогою ВЕРХ. Безспиртовий концентрат виноградного соку отримували за допомогою розробленого нами методу дегідратації, з використанням електромагнітної енергії.

Результати дослідження. Встановлено, що сок червоного винограду містить значну кількість антоціанінів, на відміну від соку із плодів актинідії та яблук. Методом ВЕРХ визначено вміст антоціанінів у концентраті соку червоного винограду в 115,3 мг%, що становить понад 65% вмісту всіх поліфенольних сполук. На долю катехінів і катехолподібних сполук припадає менше 25% вмісту всіх поліфенольних сполук.

Висновок. Дослідження встановили, що завдяки наявності високого вмісту антоціанінів концентрат соку червоного винограду, отриманого мікрохвильовим методом дегідратації, може бути рекомендований як дієтична добавка за патологічних станів, зумовлених оксидативним стресом.

Ключові слова: виноград, антоціаніни, поліфенольні сполуки.

Introduction. Actuality. Oxidative stress is the pathogenetic basis of many diseases: atherosclerosis, myocardial dystrophy, type 2 diabetes, cancer, neuropsychiatric disorders (Moharram, Youssef, 2014; Ndrepepa, 2019; Ray et al., 2012). Oxidative stress also plays a crucial role in the pathogenesis of post-stress reactions (Arkelius et al., 2024; Lambert, 2009).

The cause of oxidative stress in humans and animals is an excessive reaction of the central nervous system, an excess of pro-oxidant factors in the tissues (metals with variable valence, active genes responsible for the

biosynthesis of oxygenase enzymes) (Gorchakova et al., 2012; Maksjutina et al., 2012; Yahfoufi et al., 2018).

To protect against oxidative stress, the body has a large number of antioxidant systems, represented by antioxidant enzymes (superoxide dismutase, heme oxygenase I, glutathione peroxidase, catalase), endogenous liposoluble (squalene) and water-soluble (uric acid, thiol compounds) (Bacchetti et al., 2019; Joseph et al., 2016; Makarenko, Levitsky, 2016; Moharram, Youssef, 2014).

Exogenous (food) antioxidants also play a significant role in the antioxidant defense of the body, including

ascorbic acid (vitamin C), bioflavonoids (vitamin P), tocopherols (vitamin E), carotenoids (β -carotene, lycopene), and polyphenolic compounds (Gorchakova et al., 2022; Kudrickaja, 1990; Liga et al., 2023; Lis, Bartuzi, 2023; Mishhenko et al., 2020; Yahfoufi et al., 2018).

Among food polyphenolic compounds, a special place is occupied by anthocyanins, a significant amount of which is found in berries, fruits, and red grapes (Liu et al., 2021; Mattioli et al., 2020).

Fig. 1 shows the chemical structure of anthocyanins.

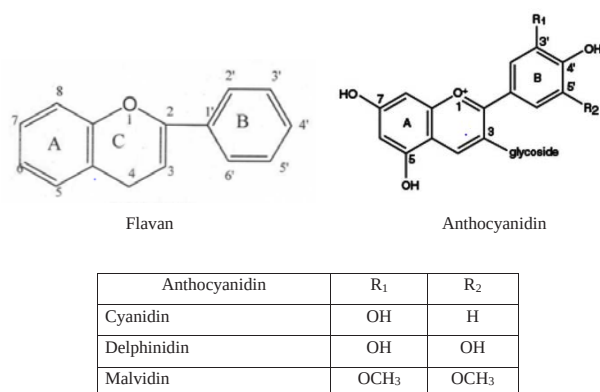


Fig. 1. Chemical structure of anthocyanins

Eight mechanisms of biochemical actions of anthocyanins have been identified, which determine its therapeutic and prophylactic effectiveness.

1. Direct effect on reactive oxygen species (ROS) with the formation of low-activity anthocyanidin radicals (Garcia, Blesso, 2021).

2. Formation of inactive complexes with metals of variable valence (Fe, Cu, Cr), which are a source of ROS formation (Fedenko et al., 2022; Stote et al., 2023).

3. Activation of the biosynthesis of antioxidant enzymes through the action on the corresponding genes of the nuclear factor $\text{N}_2\text{f}2$ (Festa et al., 2023).

4. Anti-inflammatory effect due to inhibition of the formation of the nuclear factor NF- κ B, which activates genes responsible for the biosynthesis of pro-inflammatory factors (interleukins IL-1, IL-6, TNF α , proteases, phospholipases A₂) (Aboonabi, Aboonabi, 2020; Ngamsamer et al., 2022; Zhao, Yuan, 2021).

5. Hypotensive effect due to activation of the endothelial enzyme e-NOS, which forms NO (Horie et al., 2019).

6. Estrogenic effect similar to that of soy isoflavones (Horie et al., 2019).

7. Antidiabetic effect due to activation of phagocytosis, reduction of lipopolysaccharide receptor (TLR-4) expression, formation of phenolic acids in the intestine, which have antibacterial properties and reduce the pen-

etration of bacteria through the intestinal wall (Ayvaz et al., 2023; Borges et al., 2007).

8. Anticancer effect of anthocyanins in in vitro experiments on cancer cell cultures (de Arruda Nascimento et al., 2022).

It has been established that anthocyanins are not produced in the human and animal body and therefore they must be consumed with food containing these compounds (Ayvaz et al., 2023). It is believed that the daily human need for anthocyanins is 50 mg (Gonçalves et al., 2021).

The aim of the study. To investigate the composition and content of polyphenolic compounds, in particular anthocyanins, in red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration.

Materials and research methods. We used red grapes of the Moldova variety to obtain juice and concentrate. Grape juice was obtained by pressing. Juice dehydration was carried out by the following electromagnetic method developed by us (Burdo et al., 2025).

The ascorbic acid content was determined by spectrophotometric method. For this purpose, a solution of grapes juice and concentrate in 0,01 M HCl was prepared. To 1 ml of juice or concentrate solution, 1 ml of 1 mM FeCl_3 solution and 1 ml of 3 mM $[\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]]$ solution was added and after 5 minutes the extraction was measured at 693 nm on a spectrophotometer Shimadzu UV-1240-mini.

The ascorbic acid content was determined of a calibration curve using ascorbic acid solutions.

The content of bioflavonoids (vitamin P) was determined by spectrophotometric method. For this purpose, solutions of actinidia juice or concentrate in ethanol were prepared. 1 ml of juice solution (concentrate) was mixed with 0,5 ml of 5% solution of AlCl_3 in ethanol, 2,5 ml of ethanol was added and the extinction at 410,5 nm was measured on a spectrophotometer Shimadzu UV-1240-mini.

To calculate the vitamin P content, a similar reaction was performed with a quercetin solution.

Analysis of polyphenol content and composition by HPLC (Levitsky et al., 2012; Khodakov, 2013).

The analysis was carried out on a Prominence LC-20 liquid chromatography system from Shimadzu (Japan), which consists of the following functional modules: a DGU-20A3 dispenser, an LC-20AD pump module, an SIL-20AC autosampler-refrigerator, an SPD-20AV photometric detector, a CTO-20A column thermostat, a Thermo Scientific Synchronisa column (aQ reversed-phase filler with an attached $\text{C}_{18}(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ group, length 250 mm, internal diameter 4,6 mm, sorbent grain size 4,4 mm).

HPLC conditions:

1. Composition of the mobile phase: component A – methanol, component B – 1% solution of phosphoric acid in deionized water.

2. Chromatography mode – gradient.

3. The mobile phase speed is constant at 0,5 ml/min.

4. The temperature of the acetone column is 40 °C.

5. Injection volume – 5 µl.

Identification of substances in the extracts was carried out by comparing the retention time and spectral characteristics of the studied substances with similar characteristics of polyphenol standards (Khodakov, 2013).

The spectral characteristics of the studied compounds were determined by the height of the peaks of these substances on the chromatograms at wavelengths of 255, 286, and 350 nm compared to the height of the peak at a wavelength of 225 nm.

Research results and their discussion. Table 1 presents the results of determining the content of ascorbic acid (vitamin C), flavonols (vitamin P), anthocyanins in juices from actinidia, apples and red grapes.

The content of vitamins C and P was determined by spectrophotometric methods, and the content of anthocyanins – by HPLC. As can be seen from these data, the highest content of vitamins C and P is found in juice from actinidia, and the lowest – in juice from apples. Anthocyanins were found only in red grapes.

Table 2 presents data on the composition and content of polyphenolic compounds in red grapes, namely in juice and in concentrate using the HPLC method (fig. 2 and 3).

Table 1

Content of ascorbic acid, flavonols and anthocyanins in juices from actinidia fruits, apples and red grapes (mg%)

Product	Ascorbic acid	Flavonols	Anthocyanidins
Actinidia	364,00	6,25	0
Apples	1,20	0,64	0
Red grapes	50,00	0,84	27,30

Table 2

Composition and content of polyphenolic compounds in red grape juice and its concentrate (mg%) according to HPLC data

Polyphenol	Juice	Concentrate	Main representative
Total number	59,70	177,05	
Phenolic acids	3,10	4,81	chlorogenic acid, gallic acid
Catechins	3,20	16,30	Catechin
Catechin-like	20,20	34,50	
Flavonols	0,77	1,67	rutin, myricetin
Flavanones	0,12	0,13	–
Flavanoides	0,45	3,89	–
Flavones	0,01	0	–
Anthocyanins	27,30	115,29	delphinidin, malvidin, cyanidin
Isoflavones	0	0	–
Unidentified polyphenolic compounds	4,66	27,22	–

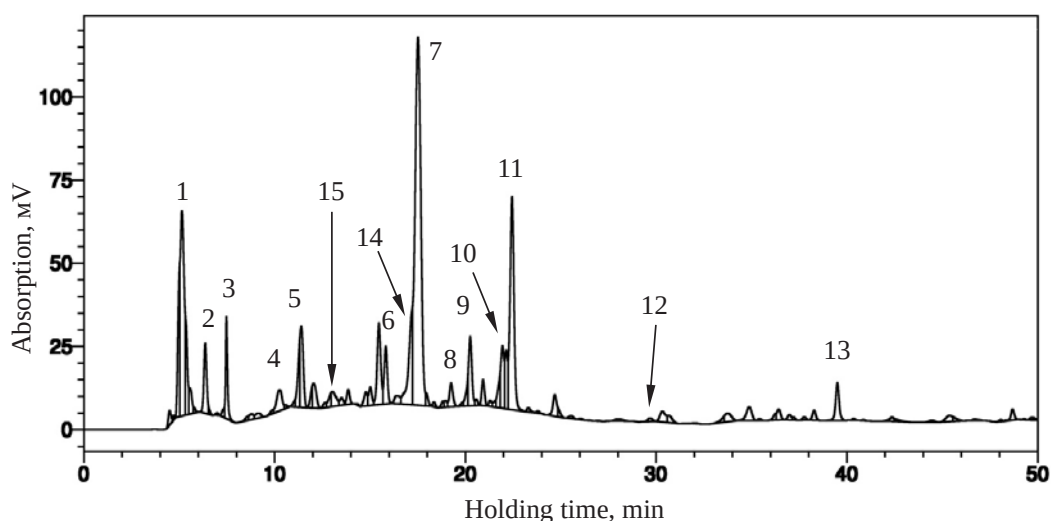


Fig. 2. Chromatogram of grape juice concentrate diluted with 70% ethanol in the ratio of 5,1 g of sample to 12 ml of ethanol solution, at $\lambda = 255$ nm. Polyphenols (4 – phenolic acids, 1, 2, 3, 5 – catechin-like, 6 – catechins, 7 – delphinidin-3-O-glucoside, 8 – cyanidin-3-O-glucoside, 9 – petunidin-3-O-glucoside, 10 – peonidin-3-O-glucoside, 11 – malvidin-3-O-glucoside, 12 – rutin, 13, 14 – anthocyanins, 15 – catechin)

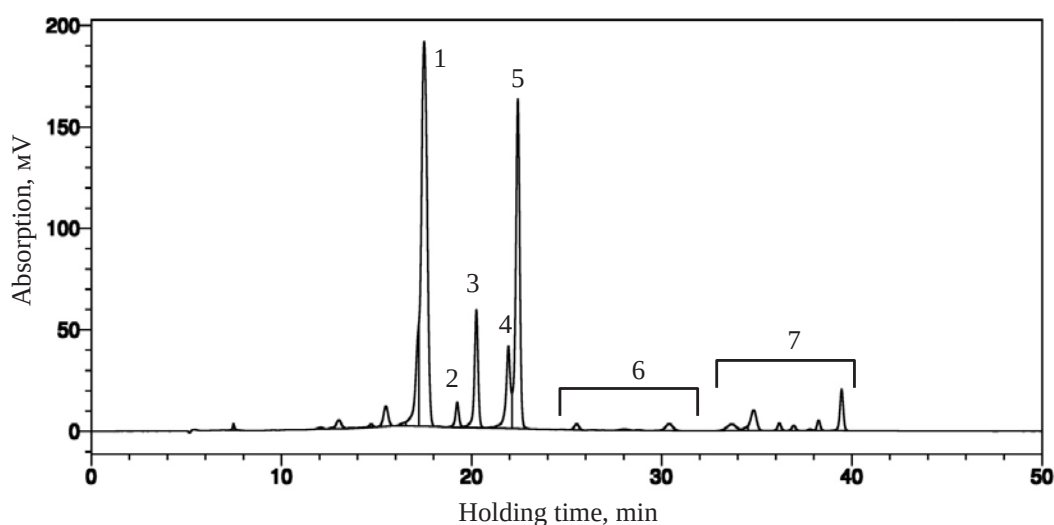


Fig. 3. Chromatogram of grape juice concentrate diluted with 70% ethanol in a ratio of 5,1 g of sample to 12 ml, at $\lambda = 530$ nm. Anthocyanins (1 – delphinidin-3-O-glucoside, 2 – cyanidin-3-O-glucoside, 3 – petunidin-3-O-glucoside, 4 – peonidin-3-O-glucoside, 5 – malvidin-3-O-glucoside, 6 – acetyl-glucosides of anthocyanins, 7 – caffeoyl-, coumaryl- and feruloyl-glucosides of anthocyanins)

It can be seen that the total content of polyphenols in the concentrate is almost three times higher than in the juice.

The percentage content of polyphenol fractions in grape juice concentrate is presented in fig. 4.

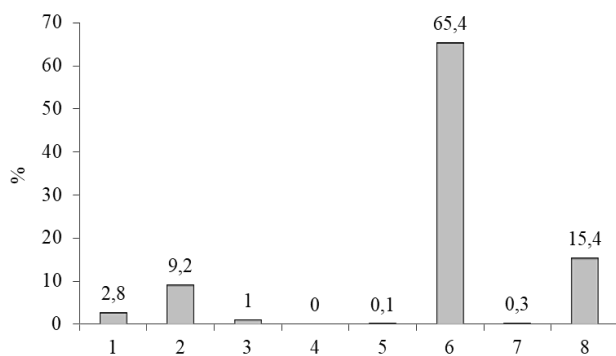


Fig. 4. The share of individual groups of polyphenols in the total content of polyphenols in red grapes (1 – phenolic acid, 2 – catechins, 3 – flavanones, 4 – flavones, 5 – flavonols, 6 – anthocyanins, 7 – resveratrol, 8 – unidentified polyphenols)

From these data it can be seen that anthocyanins account for 65% of the total polyphenols, catechins account for only 9,2%, and there are practically no fractions of isoflavones, flavones, and flavonols.

Existing data indicate the polyfunctionality of anthocyanins, ensuring the maintenance of human health in

extreme conditions of existence. The physiological effects of anthocyanins are not limited to their antioxidant properties, they act on regulatory systems of cells that influence the processes of biosynthesis of anti-inflammatory factors, immune stimulants, the state of histo-hematological barriers and even the processes of carcinogenesis (Chen, Zhao, 2023; Paško et al., 2009).

Unfortunately, anthocyanins are not synthesized in the human and animal body, nor in most plants. It is known that grapes, cherries, and some berry crops are producers of anthocyanins.

Anthocyanins can be considered as a vitamin similar to vitamin P, represented by bioflavonoids (more precisely, flavonols), the most active of which is quercetin (Liga et al., 2023; Paško et al., 2009).

Characteristic properties of bioflavonoids are not only their antioxidant effect, but also their ability to inhibit the activity of hydrolytic enzymes (proteases, phospholipases) (Aboonabi, Aboonabi, 2020). The biological effects of bioflavonoids mainly relate to angioprotective processes, although they also have cardioprotective (Gonçalves et al., 2021) and hepatoprotective (Ngamsamer et al., 2022) properties.

One of the richest in flavonols is actinidia, but it is completely devoid of anthocyanins. Anthocyanins exceed flavonols in their physiological spectrum and therefore can be considered as vitamin P, the need for which must be met by consuming foods containing this compound.

We propose to use red grape juice concentrate for this purpose, 50 ml of which fully meets a person's daily needs.

Conclusions. Studies have found that due to the high content of anthocyanins, red grape juice concentrate obtained by microwave dehydration can be recommended as a dietary supplement for pathological conditions caused by oxidative stress.

BIBLIOGRAPHY

- Aboonabi A., Aboonabi A. Anthocyanins reduce inflammation and improve glucose and lipid metabolism associated with inhibiting nuclear factor-kappaB activation and increasing PPAR- γ gene expression in metabolic syndrome subjects. *Free Radic Biol Med.* 2020. Vol. 150. P. 30–39. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.004.
- Arkelius K., Wendt T. S., Andersson H., Arnou A., Gottschalk M., Gonzales R. J., Ansar S. LOX-1 and MMP-9 Inhibition Attenuates the Detrimental Effects of Delayed rt-PA Therapy and Improves Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Circulation Research.* 2024. Vol. 134 (8). P. 954–969. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323371.
- Ayvaz H., Cabaroglu T., Akyildiz A., Pala C. U., Temizkan R., Ağcam E., Ayvaz Z., Durazzo A., Lucarini M., Direito R., Diaconeasa, Z. Anthocyanins: Metabolic Digestion, Bioavailability, Therapeutic Effects, Current Pharmaceutical/Industrial Use, and Innovation Potential. *Antioxidants.* 2023. Vol. 12 (1). P. 48. DOI: 10.3390/antiox12010048.
- Bacchetti T., Turco I., Urbano A., Morresi C., Ferretti G. Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study. *Nutrition.* 2019. Vol. 61. P. 164–172. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.034.
- Borges G., Roowi S., Rouanet J.-M., Duthie G. G., Lean M. E. J., Crozier A. The bioavailability of raspberry anthocyanins and ellagitannins in rats. *Mol nutr food res.* 2007. Vol. 51 (6). P. 714–725. DOI: 10.1002/mnfr.200700024.
- Burdo O. G., Levitsky A. P., Sirotuk I. V., Burdo A. K., Kepin N. I., Petrovsky V. V., Yevtushenko I. N. Improvement of Energy Efficiency of Dehydration Processes in the Conditions of Selective Supply of Electromagnetic Energy. *Problemele energeticii regionale.* 2025. Vol. 2 (66). P. 62–73. DOI: 10.52254/1857-0070.2025.2-66.06.
- Chen W.-L., Zhao J. Association between dietary anthocyanidins intake and depression among US adults : a cross-sectional study (NHANES, 2007–2010 and 2017–2018). *BMC Psychiatry.* 2023. Vol. 23 (1). P. 525. DOI: 10.1186/s12888-023-05029-8.
- de Arruda Nascimento E., de Lima Coutinho L., da Silva C. J., de Lima V. L. A. G., Dos Santos Aguiar J. In vitro anticancer properties of anthocyanins : A systematic review. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022. Vol. 1877 (4). P. 188748. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188748.
- Fedenko V. S., Landi M., Shemet S. A. Metallophenolomics: A Novel Integrated Approach to Study Complexation of Plant Phenolics with Metal/Metalloid Ions. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23 (19). P. 11370. DOI: 10.3390/ijms231911370.
- Festa J., Hussain A., Al-Hareth Z., Singh H., Da Boit, M. Anthocyanins and Vascular Health: A Matter of Metabolites. *Foods.* 2023. Vol. 12 (9). P. 1796. DOI: 10.3390/foods12091796.
- Garcia C., Blesso C. N. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2021. Vol. 172. P. 152–166. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040.
- Gonçalves A. C., Nunes A. R., Falcão A., Alves G., Silva L. R. Dietary Effects of Anthocyanins in Human Health : A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals.* 2021. Vol. 14 (7). P. 690. DOI: 10.3390/ph14070690.
- Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Бухтіярова Н. В., Варванський П. А., Дорошенко А. І. Антиейджингові ефекти антиоксидантів із групи біофлавоноїдів. *Синтез теорії і практики в навчально-методичному і клінічному забезпеченні здорового способу життя : матеріали Наукового конгресу.* Київ, 2022. С. 47–49.
- Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Клименко О. Г., Божко С. О. Антистресові та антиоксидантні властивості фітопрепаратів. *НАТО: комплексні комплементарно-альтернативні втручання для осіб, які постраждали під час воєнних подій, військовослужбовців, їхніх сімей, у періоді фізичної і медичної реабілітації : матеріали Наукового конгресу, 13–14 червня 2024 р., м. Київ.* 2024. С. 141–142.
- Horie K., Nanashima N., Maeda H. Phytoestrogenic Effects of Blackcurrant Anthocyanins Increased Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Expression in Human Endothelial Cells and Ovariectomized Rats. *Molecules.* 2019. Vol. 24 (7). P. 1259. DOI: 10.3390/molecules24071259.
- Joseph Sh. V., Edirisinghe I., Burton-Freeman B. M. Fruit Polyphenols : A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2016. Vol. 56 (3). P. 419–444. DOI: 10.1080/10408398.2013.767221.
- Ходаков І. В. Спосіб ідентифікації поліфенолів у рослинних екстрактах за допомогою ВЕРХ. Визначення складу ізофлавоноів сої. *Методи та об'єкти хімічного аналізу.* 2013. № 8 (3). С. 132–142.
- Кудрицька С. Є. Каротиноїди плодів та ягід. Київ : Вища школа, 1990. 211 с.
- Lambert G. P. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci.* 2009. Vol. 87 (14 Suppl). E101-8. DOI: 10.2527/jas.2008-1339.
- Левицький А. П., Ходаков І. В., Райцева К. С. Екстракція поліфенолів із листя винограду. *Харчова наука і технологія.* 2012. № 20(3). С. 36–37.
- Liga S., Paul C., Péter F. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants (Basel).* 2023. Vol. 12 (14). P. 2732. DOI: 10.3390/plants12142732.
- Lis K., Bartuzi Z. Plant Food Dyes with Antioxidant Properties and Allergies—Friend or Enemy? *Antioxidants.* 2023. Vol. 12 (7). P. 1357. DOI: 10.3390/antiox12071357.
- Liu J., Zhou H., Song L., Yang Z., Qiu M., Wang J., Shi S. Anthocyanins: Promising Natural Products with Diverse Pharmacological Activities. *Molecules.* 2021. Vol. 26 (13). P. 3807. DOI: 10.3390/molecules26133807.
- Makarenko O., Levitsky A. Biochemical Mechanisms of Therapeutic and Prophylactic Effects of Bioflavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2016. Vol. 4 (8). P. 451–456. DOI: 10.17265/2328-2150/2016.08.013.
- Максюгіна Н. П., Мойбенко О. А., Мохорт Н. А., Пархоменко О. Н., Шаламай А. З., Французова З. Б., Пилипчук Л. Б., Досенко В. С., Пашевич Д. О., Портніченко О. Г., Нагібін В. С., Павлюченко В. Б., Кузьменко М. А., Кожухов З. Н., Коваль О. А. Біофлавоноїди як органопротектори (кверцитин, корвітин, квертин) / за ред. О. А. Мойбенко. Київ : Наукова думка, 2012. 274 с.
- Mattioli R., Francioso A., Mosca L., Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2020. Vol. 25 (17). P. 3809. DOI: 10.3390/molecules25173809.

Мищенко О. Я., Халєєва О. Л., Риженко І. М., Верєїтинова В. П. Можливості фармакологічної корекції стрес-зумовлених порушень імунної системи за допомогою лікарських засобів рослинного походження (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 2. С. 4–10. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-2-4.

Moharram H. A., Youssef M. M. Methods for Determining the Antioxidant Activity: A Review. *Alex. J. Fd. Sci. & Technol.* 2014. Vol. 11 (1). P. 31–42. DOI: 10.12816/0025348.

Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2019. Vol. 493. P. 36–51. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022.

Ngamsamer C., Sirivarasai J., Sutjarit N. The Benefits of Anthocyanins against Obesity-Induced Inflammation. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12 (6). P. 852. DOI: 10.3390/biom12060852.

Paško P., Bartoń H., Zagrodzki P., Gorinstein Sh., Fołta M., Zachwieja Z. Anthocyanins, total polyphenols and antioxidant activity in amaranth and quinoa seeds and sprouts during their growth. *Food Chemistry*. 2009. Vol. 115 (3). P. 994–998. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.01.037.

Ray P. D., Huang B. W., Tsuji Y. Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling. *Cellular Signalling*. 2012. Vol. 24. P. 981–990. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.

Stote K. S., Burns G., Mears K., Sweeney M., Blanton C. The Effect of Berry Consumption on Oxidative Stress Biomarkers : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Humans. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12 (7). P. 1443. DOI: 10.3390/antiox12071443.

Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (11). P. 1618. DOI: 10.3390/nu10111618.

Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chem Biodivers*. 2021. Vol. 18 (10). P. e2100399. DOI: 10.1002/cbdv.202100399.

REFERENCES

Aboonabi, A., & Aboonabi, A. (2020). Anthocyanins reduce inflammation and improve glucose and lipid metabolism associated with inhibiting nuclear factor-kappaB activation and increasing PPAR-γ gene expression in metabolic syndrome subjects. *Free Radic Biol Med*. 150, 30–39. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.004.

Arkeliuss, K., Wendt, T.S., Andersson, H., Arnou, A., Gottschalk, M., Gonzales, R.J., & Ansar, S. (2024). LOX-1 and MMP-9 Inhibition Attenuates the Detrimental Effects of Delayed rt-PA Therapy and Improves Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Circulation Research*. 134 (8), 954–969. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323371>.

de Arruda Nascimento, E., de Lima Coutinho, L., da Silva, C.J., de Lima, V.L.A.G., & Dos Santos Aguiar, J. (2022). In vitro anticancer properties of anthocyanins: A systematic review. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 1877 (4), 188748. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188748.

Ayvaz, H., Cabaroğlu, T., Akyıldız, A., Pala, C. U., Temizkan, R., Ağçam, E., Ayvaz, Z., Durazzo, A., Lucarini, M., Direito, R., & Diaconeasa, Z. (2023). Anthocyanins: Metabolic Digestion, Bioavailability, Therapeutic Effects, Current Pharmaceutical/Industrial Use, and Innovation Potential. *Antioxidants*. 12 (1), 48. <https://doi.org/10.3390/antiox12010048>.

Bacchetti, T., Turco, I., Urbano, A., Morresi, C., & Ferretti, G. (2019). Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study. *Nutrition*. 61, 164–172. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.034.

Borges, G., Roowi, S., Rouanet, J.-M., Duthie, G.G., Lean, M.E.J., & Crozier, A. (2007). The bioavailability of raspberry anthocyanins and ellagitannins in rats. *Mol nutr food res*. 51 (6), 714–725. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700024>.

Burdo, O.G., Levitsky, A.P., Sirotyuk, I.V., Burdo, A.K., Kepin, N.I., Petrovsky, V.V., & Yevtushenko, I.N. (2025). Improvement of Energy Efficiency of Dehydration Processes in the Conditions of Selective Supply of Electromagnetic Energy. *Problemele energeticii regionale*. 2 (66), 62–73. <https://doi.org/10.52254/1857-0070.2025.2-66.06>.

Chen, W.-L., & Zhao, J. (2023). Association between dietary anthocyanidins intake and depression among US adults: a cross-sectional study (NHANES, 2007–2010 and 2017–2018). *BMC Psychiatry*. 23 (1), 525. DOI: 10.1186/s12888-023-05029-8.

Fedenko, V.S., Landi, M., & Shemet, S.A. (2022). Metallophenolomics: A Novel Integrated Approach to Study Complexation of Plant Phenolics with Metal/Metalloid Ions. *International Journal of Molecular Sciences*. 23 (19), 11370. <https://doi.org/10.3390/ijms231911370>.

Festa, J., Hussain, A., Al-Hareth, Z., Singh, H., & Da Boit, M. (2023). Anthocyanins and Vascular Health: A Matter of Metabolites. *Foods*. 12 (9), 1796. <https://doi.org/10.3390/foods12091796>.

Garcia, C., & Blesso, C.N. (2021). Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 172, 152–166. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040.

Gonçalves, A.C., Nunes, A.R., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L.R. (2021). Dietary Effects of Anthocyanins in Human Health: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 14 (7), 690. <https://doi.org/10.3390/ph14070690>.

Gorchakova, N.O., Bjelenichev, I.F., Buhtijarova, N.V., Varvans'kyj, P.A., & Doroshenko, A.I. (2022). *Antyejdzhyngovi efekty antyoksydantiv iz grupy bioflavonoi'div [Anti-aging effects of antioxidants from the bioflavonoid group]*: In the book “Synthesis of theory and practice in educational, methodological and clinical support of a healthy lifestyle”. Materials of the scientific congress. Kyiv. P. 141–142 [in Ukrainian].

Gorchakova, N.O., Shumejko, O.V., Klimenko, O.V., Klimenko, O.G., & Bozhko, S.O. (2024). *Antystresovi ta antyoksydantni vlastyivosti fitopreparativ [Anti-stress and antioxidant properties of herbal medicines]*: Proceedings of the Scientific congress “NATO: comprehensive complementary and alternative interventions for persons injured during military events, military personnel, their families, during the period of physical and medical rehabilitation”, June 13–14, 2024, Kyiv. P. 141–142 [in Ukrainian].

Horie, K., Nanashima, N., & Maeda, H. (2019). Phytoestrogenic Effects of Blackcurrant Anthocyanins Increased Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Expression in Human Endothelial Cells and Ovariectomized Rats. *Molecules*. 24 (7), 1259. <https://doi.org/10.3390/molecules24071259>.

- Joseph, Sh.V., Edirisinghe, I., & Burton-Freeman, B.M. (2016). Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. *Critical reviews in food science and nutrition*. 56 (3), 419–444. DOI: 10.1080/10408398.2013.767221.
- Khodakov, I.V. (2013). Sposib identyfikacii polifenoliv u roslynnyh ekstraktah za dopomogou VERH. Vyznachennja skladu izo-flavoniv soi [Method for identification of polyphenols in plant extracts using HPLC. Determination of soy isoflavone composition]. *Metody ta ob'jekty himichnogo analizu*. 8 (3), 132–142 [in Ukrainian].
- Kudryc'ka, S.Je. (1990). Karotynoi'dy plodiv ta jagid [Carotenoids of fruits and berries]. Kiyv: Vishha shkola. 211 p. [in Ukrainian].
- Lambert, G.P. (2009). Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci*, 87 (14 Suppl), E101-8. DOI: 10.2527/jas.2008-1339.
- Levitsky, A.P., Khodakov, I.V., & Rajceva, E.S. (2012). Jekstrakcija polifenolov iz list'ev vinograda [Extraction of polyphenols from grape leaves]. *Harchova nauka i tehnologija*. 20 (3), 36–37 [in Ukrainian].
- Liga, S., Paul, C., & Péter, F. (2023). Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants (Basel)*. 12 (14), 2732. DOI: 10.3390/plants12142732.
- Lis, K., & Bartuzi, Z. (2023). Plant Food Dyes with Antioxidant Properties and Allergies – Friend or Enemy? *Antioxidants*. 12 (7), 1357. <https://doi.org/10.3390/antiox12071357>.
- Liu, J., Zhou, H., Song, L., Yang, Z., Qiu, M., Wang, J., & Shi, S. (2021). Anthocyanins: Promising Natural Products with Diverse Pharmacological Activities. *Molecules*. 26 (13), 3807. <https://doi.org/10.3390/molecules26133807>.
- Makarenko, O., & Levitsky, A. (2016). Biochemical Mechanisms of Therapeutic and Prophylactic Effects of Bioflavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 4 (8), 451–456. DOI: 10.17265/2328-2150/2016.08.013.
- Maksjutina, N.P., Mojbenko, A.A., Mohort, N.A., Parhomenko, A.N., Shalamaj, A.S., Francuzova, S.B., Pilipchuk, L.B., Dosenko, V.E., Pashevich, D.A., Portnichenko, A.G., Nagibin, V.S., Pavljuchenko, V.B., Kuz'menko, M.A., Kozhuhov, S.N., & Koval', E.A. (2012). Bioflavonoi'dy yak organoprotektory (kvercyn, korvityn, kvertyn) [Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvityn, quertin)]. Kiyv: Naukova dumka. 274 p. [in Ukrainian].
- Mattioli, R., Francioso, A., Mosca, L., & Silva, P. (2020). Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 25 (17), 3809. <https://doi.org/10.3390/molecules25173809>.
- Mishhenko, O.Ja., Halejeva, O.L., Ryzhenko, I.M., & Vereitynova, V.P. (2020). Mozhlyvosti farmakologichnoi korekcii stres-zumovlenyh porushen' immunoi systemy za dopomogou likars'kyh zasobiv roslynnoho pohodzhennja (ogljad literatury) [Possibilities of pharmacological correction of stress-induced immune system disorders using herbal medicines (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2, 4–10. DOI:10.33617/2522-9680-2020-2-4 [in Ukrainian].
- Moharram, H.A., & Youssef, M.M. (2014). Methods for Determining the Antioxidant Activity: A Review. *Alex. J. Fd. Sci. & Technol.* 11 (1), 31–42. DOI: 10.12816/0025348.
- Ndrepepa, G. (2019). Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 493, 36–51. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022.
- Ngamsamer, C., Sirivarasai, J., & Sutjarit, N. (2022). The Benefits of Anthocyanins against Obesity-Induced Inflammation. *Bio-molecules*. 12 (6), 852. <https://doi.org/10.3390/biom12060852>.
- Paško, P., Bartoń, H., Zagrodzki, P., Gorinstein, Sh., Fołta, M., & Zachwieja, Z. (2009). Anthocyanins, total polyphenols and antioxidant activity in amaranth and quinoa seeds and sprouts during their growth. *Food Chemistry*. 115 (3), 994–998. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.037>.
- Ray, P.D., Huang, B.W., & Tsuiji, Y. (2012). Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling. *Cellular Signalling*. 24, 981–990. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>.
- Stote, K.S., Burns, G., Mears, K., Sweeney, M., & Blanton, C. (2023). The Effect of Berry Consumption on Oxidative Stress Biomarkers: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Humans. *Antioxidants*. 12 (7), 1443. <https://doi.org/10.3390/antiox12071443>.
- Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 10 (11), 1618. <https://doi.org/10.3390/nu10111618>.
- Zhao, X., & Yuan, Z. (2021). Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chem Biodivers*. 18 (10), e2100399. DOI: 10.1002/cbdv.202100399.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2025

Стаття прийнята до друку 04.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Левицький А.П. – ідея, написання тексту, коректування статті;

Бурдо О.І. – дизайн дослідження, редагування;

Юзьків Я.С. – відповідальність за статистичний аналіз;

Величко В.В. – збір матеріалу;

Малиновський В.О. – збір і аналіз літератури;

Селіванська І.О. – збір матеріалу, написання статті;

Лапінська А.П. – анотації, висновки, резюме;

Павленко К.В. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: irina.selivanskaya@gmail.com

UDC 616-001.17-085.811.2.036.8-092.9

Olena POPAZOVA

Teaching Assistant at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko Boulevard, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (popazova.ea@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7740-460X

SCOPUS: 57279908300

Ruslan AMINOV

PhD in Biology, Associate Professor, Head of the Department of Laboratory of Cellular and Organismal Biotechnology of the Research, Zaporizhzhia National University, Universytetska Street, 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69011 (91_amin_91@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-8471-1525

SCOPUS: 57201256382

Olga RYZHENKO

Assistant Professor at the Department of Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko Boulevard, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035; Department of Neonatal Intensive Care, City Children, Hospital № 5 of the Zaporizhzhia City Council, Sorochynska Street, 28-A, Zaporizhzhia, Ukraine, 69076 (ryzhenko.oi@zsmu.zp.ua)

ORCID: 0000-0002-6405-3166

SCOPUS: 55351968000

Lyudmyla MAKYEYEVA

Postgraduate Student at the Department of Physiology, Immunology, and Biochemistry with a course in Civil Protection and Medicine, Zaporizhzhia National University, Universytetska Street, 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600; Teaching Assistant at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko Boulevard, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (lyudmylamakyeyeva@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3188-2638

SCOPUS: 57222570859

Igor FILIANSKYI

Student of the Diagnostic Medical Sonography Assistant program, Florida National University, 4425 W 20th ave, Hialeah, Florida, USA, 33012 (filianskyi@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-1401-1882

SCOPUS: 55351968000

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Berestetsky Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS ID: 7003895729

To cite this article: Popazova O., Aminov R., Ryzhenko O., Makyeyeva L., Filianskyi Ie., Gorchakova N. (2025). Terapevtychna efektyvnist' ekstraktu p'iavky Hirudo verbana u modeli opikovoï rany [Therapeutic efficacy of Hirudo verbana leech extract in a burn wound model]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 53–61, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-53>

THERAPEUTIC EFFICACY OF HIRUDO VERBANA LEECH EXTRACT IN A THERMAL WOUND MODEL

Actuality. The ongoing environmental crisis, pandemics, and warfare, including the large-scale conflict in Ukraine, have led to a rise in wound-related conditions, burns, and inflammatory skin diseases. Oxidative stress is a key pathogenic factor delaying wound healing. There is a pressing need for new dermatological agents with antioxidant, reparative, and anti-inflammatory properties. Leech-derived products, long used in traditional medicine, are now being explored for these purposes, yet their efficacy in topical applications remains underinvestigated.

The purpose of the work. To evaluate the reparative, anti-inflammatory, and antioxidant efficacy of a leech extract in a thermal burn wound model in rats, and to compare its effects to the reference drug Dioxizol.

Material and methods. *Hirudo verbana* leeches were processed to obtain a sterile aqueous protein extract. Male Wistar rats with third-degree thermal burns were treated topically with either the leech extract, Dioxizol, or left untreated. Burn healing progression was assessed clinically and biochemically over 30 days. Serum concentrations of nitrotyrosine, IL-1 β , and VEGF were measured via ELISA. Statistical significance was analyzed using Student's t-test and Mann-Whitney U test.

Research results. *Leech extract significantly accelerated wound healing compared to controls and showed greater efficacy than Dioxizol in terms of granulation, epithelialization, and total healing time. Biochemical analysis revealed a 56% reduction in nitrotyrosine, a 70% decrease in IL-1 β , and a 37,5% increase in VEGF levels, indicating strong antioxidant and reparative effects. The extract's effectiveness is likely due to bioactive proteins (hirudin, bdellin, antistasin) and compounds such as gibberellic acid.*

Conclusion. *Topical application of leech extract significantly improves burn wound healing through antioxidant, anti-inflammatory, and pro-regenerative mechanisms, outperforming the reference agent Dioxizol. These findings support further investigation into leech-based dermatological formulations.*

Key words: leech extract, thermal wound, oxidative stress, nitrotyrosine, IL-1 β , VEGF.

Олена ПОПАЗОВА

асистент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (porazova.ea@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7740-460X

SCOPUS: 57279908300

Руслан АМІНОВ

кандидат біологічних наук, доцент, завідувач лабораторії клітинної та організмної біотехнології науково-дослідної частини, Запорізький національний університет, вул. Університетська, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69011 (91_amin_91@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-8471-1525

SCOPUS: 57201256382

Ольга РИЖЕНКО

асистент кафедри дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя Україна, 69035; відділення реаніміції новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР, вул. Сорочинська, 28-а, м. Запоріжжя, Україна, 69076 (ryzhenko. @oi zsmi.zp.ua)

ORCID: 0000-0002-6405-3166

SCOPUS: 55351968000

Людмила МАКЄЄВА

аспірант кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, Запорізький національний університет, вул. Університетська, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69600; асистент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (lyudmylamakueyeva@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3188-2638

SCOPUS: 57222570859

Єгор ФІЛЯНСЬКИЙ

студент програми «Асистент з діагностичної медичної сонографії», Флоридський національний університет, 4425 W 20th Ave, Hialeah, Флорида 33012, США (filianskyi@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-1401-1882

SCOPUS: 55351968000

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

Бібліографічний опис статті: Попазова О., Амінов Р., Риженко О., Макєєва Л., Фільянський Є., Горчакова Н. (2025). Терапевтична ефективність екстракту п'явки *Hirudo verbana* в умовах моделювання опікової рани. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 53–61, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-53>

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ П'ЯВКИ *HIRUDO VERBANA* В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ОПІКОВОЇ РАНИ

Актуальність. Екологічна криза, що триває, пандемії та війна, зокрема повномасштабний збройний конфлікт в Україні, призвели до зростання кількості поранень, опіків і запальних захворювань шкіри. Окислювальний стрес є ключовим патоге-

нетичним чинником, що уповільнює загоєння ран. Існує нагальна потреба у створенні нових дерматологічних засобів з антиоксидантною, репаративною та протизапальною дією. Продукти, отримані з медичної п'явки, які давно використовуються в народній медицині, нині активно досліджуються, однак їхня ефективність за місцевого застосування залишається не досить вивченою.

Мета дослідження – оцінити репаративну, протизапальну й антиоксидантну ефективність екстракту з п'явок у моделі термічної опікової рани в щурів, порівняти її з ефектами референтного препарату Діоксизоль.

Матеріал і методи. Медичні п'явки *Hirudo verbana* були використані для отримання стерильного водного білкового екстракту. Самців щурів лінії Вістар з термічними опіками III ступеня лікували місцево екстрактом п'явки, Діоксизолем або не лікували взагалі (контроль). Динаміку загоєння оцінювали клінічно та біохімічно протягом 30 днів. У сироватці крові вимірювали концентрацію нітротирозину, IL-1 β та VEGF методом ІФА. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію Ст'юдента та U-критерію Манна – Вітні.

Результати дослідження. Екстракт п'явки достовірно прискорював загоєння ран порівняно з контролем і перевершував Діоксизоль за показниками грануляції, епітелізації та загального часу загоєння. Біохімічний аналіз виявив зниження рівня нітротирозину на 56%, IL-1 β – на 70%, підвищення VEGF на 37,5%, що свідчить про потужну антиоксидантну та репаративну дію. Ефективність екстракту, імовірно, пов'язана з біоактивними білками (гірудин, бделін, антистазин) і сполуками, як-от гіберелінова кислота.

Висновок. Місцеве застосування екстракту з п'явок достовірно покращує загоєння опікових ран завдяки антиоксидантним, протизапальним і репаративним механізмам, перевершує за ефективністю референтний препарат Діоксизоль. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень п'якових дерматологічних засобів.

Ключові слова: екстракт п'явки, термічна рана, окислювальний стрес, нітротирозин, IL-1 β , VEGF.

Relevance. The second decade of the 21st century has been marked by a deterioration of the environmental situation, pandemics, accelerated global warming, heightened solar activity, and a large-scale conflict in Europe involving the invasion of Ukraine by the Russian Federation. These factors have contributed to an increase in mortality, not only due to various types of weaponry, but also due to a rise in diseases such as cardiovascular conditions, cancer, and other health disorders (Gobiet et al., 2014).

Stress, somatic pathologies, injuries, as well as thermal and chemical burns have resulted in a large number of military personnel and civilians requiring treatment for skin injuries and diseases (Singal & Lipner, 2023). There is an urgent need for the development and creation of new effective dermatological agents or topical dermatological formulations with reparative, anti-aging, anti-inflammatory, and antioxidant properties. Oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of the wound healing process. It is caused by the excessive production of reactive oxygen species (ROS) in biological systems, which cannot be completely neutralized by the endogenous antioxidant defense system. This condition reflects a disruption of redox homeostasis (Lopes et al., 2024; Vona et al., 2021). On the one hand, an excess of ROS directly damages lipids, proteins, and DNA, causing oxidative injury to the skin. The binding of ROS to DNA leads to the activation of proto-oncogenes, binding to proteins results in collagen degradation, and interaction with lipids causes lipid peroxidation and increased cell membrane permeability. Chemical damage to the skin and exposure to ultraviolet (UV) radiation also induce oxidative damage to macromolecules, leading to inflammation, photoaging, and various types of skin cancer.

On the other hand, excessive ROS participate in cellular signaling pathways by altering the expression of numerous genes. This contributes to impaired reparative skin regeneration, skin cell aging, and the development of inflammatory skin diseases such as psoriasis and dermatitis, as well as cancers such as melanoma and squamous cell carcinoma. ROS also mediate signaling pathways including MAPK, JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, Nrf2, and SIRT1/FOXO, thereby influencing cytokine release and enzyme expression. These processes exacerbate skin inflammation, promote aging mechanisms, and delay wound healing (Liu et al., 2023; Jaffri, 2023; Su et al., 2019). An increased level of ROS that exceeds the capacity of the antioxidant defense system leads to chronic inflammation. This chronic inflammation, in turn, can cause collagen fragmentation, disorganization of collagen fibers, and disruption of skin cell functions, thereby contributing to the development of various skin diseases. The use of topical and oral antioxidants may provide dermatologists with a safe and effective means to modulate oxidative processes (Kruk & Duchnik, 2014). Currently, there are several antioxidants used for optimizing reparative skin regeneration during wound healing, treating skin cell aging caused by oxidative stress, inflammation, and cancer. The most commonly applied are alpha-tocopherol and tocotrienols, ascorbic acid, carotenoids, bioflavonoids, lipoic acid, ubiquinone, selenium compounds, and glutathione, as well as niacinamide, also known as vitamin B3, and thiotriazoline (Papaccio et al., 2022; Belenichev et al., 2024c).

Among synthetic antioxidants used in surgery and dermatology, thiotriazoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) are notable as potent antioxidants. Antioxidants of animal origin have also found application. These include egg white proteins such as

ovotransferrin and phosvitins. Additionally, antioxidant peptides are well known – hydrolysates of proteins derived from milk, fish, eggs, meat, and by-products (heads, skin, fins, intestines, blood) (Rathnapala et al., 2021; Sarmadi & Ismail, 2010; Addor, 2017).

Antioxidants of animal origin reduce oxidative modification of proteins by inhibiting Fe^{2+} -dependent initiation of free radical processes and normalizing the thiol-disulfide system, thereby exhibiting wound-healing activity (Corino & Rossi, 2021; Abeyrathne et al., 2022). Antioxidants derived from leeches are of great interest for the treatment of wounds of various origins. Components of leech extract with antioxidant activity, such as hirudin, bdellin, eglin, calin, and hyaluronidase, contribute to fibrinolytic, anti-inflammatory, vasodilatory, and wound-healing effects. Additionally, leech extract components exhibit immunomodulatory, antimicrobial, and anticancer activities (Bilden et al., 2025).

In international practice, oral preparations of leech extract – Zhixiong capsules and Shenyuandan capsules – are used as antioxidants in the treatment of cardiovascular diseases (Li et al., 2022). To date, the efficacy of topical application of leech extract in skin injuries of chemical and physical origin, as well as in inflammatory and immune-mediated skin diseases and wounds, has not been thoroughly studied. The antimicrobial properties of this antioxidant, particularly the feasibility of its combination with known antimicrobial agents, require further investigation. The above considerations underscore the relevance of the present study.

Materials and methods. Preparation of medical leeches. The medicinal leeches were maintained using the modern jar method. They were bred at the educational-scientific-research laboratory of cellular and organismal biotechnology at Zaporizhzhia National University (TU U 05.0-02125243-002:2009 “Medicinal Leech”, sanitary-epidemiological opinion of the Ministry of Health of Ukraine № 05.03.02-06/49982, dated 12.08.2009).

Technology for Preparing Leech Extract. Medicinal leeches *Hirudo verbana* weighing 0,8–1,1 g were selected. They were dried using sterile filter paper, fragmented, washed twice in 0,9% sodium chloride physiological solution, and ground in crushed sterile glass with the addition of a small amount of physiological solution. After grinding, physiological solution was added at a mass ratio of 1:10. The mixture was extracted in a refrigerator at a temperature of +6 °C to +8 °C, centrifuged at a speed of no more than 4 000 g for 40 minutes, and filtered through disposable sterile Millipore membrane filters with a pore diameter of 0,2 µm. The protein concentration was determined using the pyrogallol

red method on a Beckman Coulter AU480 analyzer (the protein concentration was 0,486 g/L). The sterility of the extract was checked by inoculating it on microbiological nutrient meat-peptone agar to detect the presence of bacteria or fungi.

The extract was applied to the wound surface using compresses. For this, 2 ml of extract was diluted in 2 ml of distilled water. From this solution, 0,5 ml was applied to the wound surface on the day of injury, as well as on days 1, 3, 7, 10, and 14.

Laboratory Animals. The experimental studies were conducted in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 944 dated December 14, 2009, “Procedure for Preclinical Study of Medicinal Products and Examination of Preclinical Study Materials”. The research was performed on an adequate number of experimental animals, and all manipulations were carried out following the regulations on the use of animals in biomedical research (Strasbourg, 1986, with amendments made in 1998), the “General Ethical Principles of Animal Experimentation” (Kyiv, 2001), which are consistent with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes”. Prior to the commencement of this study, the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed and approved the study protocols as well as procedures related to animal housing and their use in the experiments (protocol № 6 dated November 12, 2024).

White nonlinear male rats weighing 260–370 g, obtained from the vivarium of the State Institution “Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, were used in the experiments. Before the experiment, each animal was examined by a qualified veterinarian to assess its health status. Subsequently, the animals underwent a 10-day quarantine period and were randomly assigned to groups depending on the dose of the administered drug.

The animals were housed in polycarbonate cages measuring 550 × 320 × 180 mm with galvanized steel lids measuring 660 × 370 × 140 mm and equipped with glass drinking bottles. No more than five rats were kept in each cage. Each cage was labeled with the study number, species, sex, animal identification numbers, and dose information. The cages were placed on racks according to dose levels and cage numbers indicated on the labels. The animal housing room was maintained under the following conditions: temperature 20–24 °C, humidity 30–70%, and a 12-hour light/12-hour dark cycle (Bele- nichev et al., 2024a). All rats were provided ad libitum with a standard laboratory animal diet supplied by the

company “Phoenix”, Ukraine. Drinking water from the municipal water supply (subjected to reverse osmosis and UV sterilization) was given without restrictions. Alder (*Alnus glutinosa*) wood shavings, previously sterilized by autoclaving, were used as bedding. Animals in the cages were marked with gentian violet.

Thermal wound model. Before inducing the burn, the fur was carefully shaved on an area of 3 cm × 3 cm. Prior to modeling the thermal wound, rats were anesthetized with sodium thiopental (PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine) at a dose of 40 mg/kg administered intraperitoneally. The thermal wound was induced by applying a copper plate with an area of 23 cm², heated by a nickel coil to 100 °C, for 5 seconds. This procedure resulted in the development of third-degree burns of types 3a and 3b. Due to its high thermal conductivity, the copper plate can dissipate heat deeper into the skin tissue, creating a full-thickness burn. Histological analysis reveals an attenuated epidermis with coagulative damage extending through the entire dermis and subcutaneous tissue. Furthermore, this model is representative of clinical situations observed in hospitalized burn patients, such as impaired immune regulation and bacterial infections. The model is capable of reproducing systemic bacterial infections caused by both Gram-positive and Gram-negative bacteria (Sharma et al., 2022). Animals in the first group were treated by applying leech extract. Animals in the second group received applications of the reference drug “Dioxizol” (JSC “Pharmaceutical Firm Darnitsa”, Ukraine). The third group served as untreated controls. The fourth group consisted of intact (healthy) rats. The medicinal formulations were applied immediately after the burn and then daily throughout the entire experiment.

Blood collection and preparation of biological material. Immediately after the completion of the experiment, under anesthesia (sodium thiopental, 40 mg/kg), blood was collected from the abdominal aorta of the animals using a syringe and transferred into special tubes. The blood was centrifuged at +4 °C at 1 500 rpm for 20 minutes using an Eppendorf 5804R centrifuge. The serum was collected and stored at –60 °C.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Interleukin IL-1β in blood serum was measured as a marker of inflammation using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with the IL-1β ELISA KIT № KE10003 (Proteintech, USA). Nitrotyrosine was determined in blood serum as a marker of oxidative stress and to evaluate the antioxidant effects of the tested drugs using a solid-phase ELISA with the NITROTYROSINE ELISA KIT № HK501 (Hycult Biotech, USA). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum was measured as a marker of skin reparative regeneration using a solid-phase ELISA with the Rat VEGF ELISA Kit № ab100786 (Abcam, USA). All assays were performed on a microplate ELISA reader Sirio-S (Seac Radim Company, Italy).

Statistical analysis of the obtained results. The numerical experimental data were processed using variation statistics with the aid of a personal computer AMD Athlon XP and licensed software STATISTICA 6.1 (serial number AGAR 909 E415822FA). The arithmetic mean (M) and standard error of the mean (±m) were calculated. The significance of the obtained results was assessed using the parametric Student’s t test and the non-parametric Mann – Whitney U test.

Results of the study. The assessment of burn wound treatment results, presented in Table 1, indicates that compared to untreated animals, both the tested leech extract and the reference drug Dioxizol demonstrated a pronounced wound healing effect, accelerating the regeneration processes. The evaluation of the burn eschar rejection rate showed that the activity of the compared agents was higher relative to the control group. A similar trend was observed in other indicators of therapeutic efficacy.

It should be noted that for a number of parameters, the studied leech extract was significantly more effective compared to the control group, and in terms of the timing of granulation appearance, onset of marginal epithelialization, and complete healing time of the thermal wound, it surpassed Dioxizol. Table 2 presents the results of complete healing of burn wounds at various

Table 1

Criteria for the efficacy of the tested agents in burn wounds: healing time of burn wounds in rats (days)

Experimental groups	Resolution of perifocal reaction	Rejecting scab	Granulation appearance	Start of marginal epithelialization	Complete healing (full epithelialization)
Control (Thermal wound) (n = 10)	5,7 ± 2,0	13,1 ± 1,7	18,4 ± 2,2	19,0 ± 2,0	47,7 ± 4,0
Thermal wound + Leech extract (n = 10)	1,7 ± 0,7* ¹	6,3 ± 1,0*	8,0 ± 1,2*	11,3 ± 1,4*	28,0 ± 2,1* ¹
Thermal wound + Dioxizol (n = 10)	2,8 ± 0,9	7,0 ± 1,0*	10,1 ± 2,0*	15,1 ± 1,5*	33,7 ± 2,4*

* – p < 0,05 compared to the control group;

¹ – p < 0,05 compared to the dioxizol group.

observation time points. By day 25, full epithelialization of burn wounds occurred in 60% of rats treated with the leech extract, 50% of rats treated with Dioxizol, and 10% of untreated rats. By day 30 of treatment, these values were 80, 60, and 30%, respectively.

Table 2
Percentage of completely epithelialized burn wounds with the use of the tested agents

Experimental groups	Day 25	Day 30
Control (Thermal wound) (n = 10)	10%	30%
Thermal wound + Leech extract (n = 10)	60%	80%
Thermal wound + Dioxizol (n = 10)	50%	60%

The above indicates a higher therapeutic effect. As shown in Table 3, after pathology modeling, oxidative stress reactions are significantly activated, as evidenced by an 8-fold increase in nitrotyrosine levels in the serum of rats with burn wounds. Additionally, the burn wound model leads to a pronounced surge in inflammatory responses. We observed an 11,7-fold increase in the pro-inflammatory cytokine IL-1 β in the serum of rats with burn wounds. Moreover, VEGF expression in the blood of rats with burn wounds increased by 34,4% by day 30 of the experiment, indicating the initiation of the burn healing process.

Course administration of leech extract led to a 56% reduction in the oxidative stress marker nitrotyrosine and a 70% decrease in the inflammatory marker IL-1 β . Additionally, the course application of leech extract resulted in a 37,5% increase in VEGF expression compared to the control group. Regarding the degree of nitrotyrosine and IL-1 β reduction and VEGF elevation, leech extract significantly outperformed the similar effects of Dioxizal ointment. The Dioxizal ointment showed a significant effect only on the reduction of IL-1 β . These results further confirm the pronounced wound-healing, antioxidant, and anti-inflammatory effects of the leech extract.

Discussion of results. The obtained results from the thermal burn wound model are consistent with other

studies that have demonstrated an increase in VEGF during the proliferative phase of wound healing. VEGF stimulates various cell types to cooperate in restoring the epidermal and dermal layers of tissue and drives the proliferative phase of healing, ultimately leading to complete wound closure. In the context of burn injuries, VEGF levels are often elevated in the serum of burn patients, indicating its crucial role in reparative processes following burn trauma. Studies have also shown that VEGF levels correlate with both local and systemic tissue edema in burn patients, further highlighting its involvement in vascular changes during burn wound healing. VEGF is generally considered beneficial for wound repair (Abdulazeem et al., 2022).

IL-1 β is significantly elevated in burn wounds and plays a crucial role in the mechanisms of secondary damage to the skin and other target organs. Interaction of IL-1 β with its receptors activates nuclear transcription factors AP-1 and NF- κ B, which alter the behavior of target cells, leading to the development of an acute-phase cellular response, expression of other pro-inflammatory mediators, stimulation of astrocyte expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cytotoxic nitric oxide derivatives, increased mitochondrial pore permeability, and initiation of apoptosis (Cai et al., 2019).

IL-1 β -induced hyperexpression of nitric oxide (NO) in burn wounds leads to the activation of oxidative and nitrosative stress and damage to the protein structures of the skin, thereby slowing the processes of reparative regeneration. In burn wounds, the presence and increase of nitrotyrosine serve as indicators of oxidative stress and the production of reactive nitrogen species, such as peroxynitrite and nitrosonium ion. Nitrotyrosine levels are often elevated both in burned skin and in the blood and other organs following burn injury (Oliveira et al., 2004; Belenichev et al., 2024b). The mechanism of the observed effects of the leech extract is likely related to its chemical composition. Several researchers have shown that leech saliva and other parts may contain compounds such as 1,2-benzisothiazol-3-amine,

Table 3
Concentration of molecular markers in serum after burn wound on day 30 of the experiment

Experimental Groups	Nitrotyrosine, ng/ml	IL-1 β , pg/ml	VEGF, pg/ml
Intact	0,91 $\pm$ 0,041	0,32 $\pm$ 0,021	72,3 $\pm$ 3,2
Control (Thermal wound) (n = 10)	7,32 $\pm$ 0,32 ¹	3,77 $\pm$ 0,075 ¹	97,2 $\pm$ 6,7 ¹
Thermal wound + Leech extract (n = 10)	3,22 $\pm$ 0,12 ^{*12}	1,11 $\pm$ 0,042 ^{*12}	133,7 $\pm$ 10,2 ^{*12}
Thermal wound + Dioxizol (n = 10)	6,83 $\pm$ 0,33 ¹	2,53 $\pm$ 0,074 ^{*1}	94,8 $\pm$ 8,2 ¹

* – p < 0,05 compared to the control group;

¹ – p < 0,05 compared to the intact group;

² – p < 0,05 compared to the Dioxizol group.

2,6-di-tert-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienone, and various hydrocarbons. The leech extract may also contain different biologically active proteins that can similarly contribute to its anticancer and anti-inflammatory effects. Active proteins such as hirustasin and bdelins can influence transcription factors and reduce caspase-dependent apoptosis. Through the NF- κ B pathway, proteins in the leech extract may regulate the expression of VEGF (Bouïs et al., 2006; Colwell et al., 2005). This explains the high wound-healing activity of the leech extract revealed in our study. Hirudotherapy and the use of leech extract-based preparations can significantly increase VEGF expression in wounds. VEGF is a potent growth factor that stimulates the formation of new blood vessels, which is crucial for tissue restoration, wound healing, and various other biological processes. This suggests that leech proteins may play a role in stimulating angiogenesis, which is necessary for wound repair.

The antioxidant activity of the leech extract identified in our study may be associated with gibberellic acid. Several studies have demonstrated that gibberellic acid plays a role in regulating antioxidant defense mechanisms by increasing the activity of key enzymes such as superoxide dismutase, ascorbate peroxidase, and glutathione reductase, thereby reducing cellular oxidative damage.

Gibberellic acid is a factor that stimulates tissue growth and repair (Iftikhar et al., 2019; Asif et al., 2022). Gibberellic acid demonstrated a high affinity for the anti-apoptotic protein Bcl-2 in docking analysis (Bilden et al., 2025). Antistatin is also an active compound isolated from leeches, exhibiting both anticoagulant and anti-inflammatory effects. Leeches contain proteins that interact with IL-1 β and thereby may interrupt IL-1 β -dependent inflammatory responses, apoptosis, and oxidative stress (Sig et al., 2017; Van Den Eeckhout et al., 2021).

Conclusions. Thus, for the first time, we have demonstrated the therapeutic effect of leech extract in an experimental burn wound model, aimed at accelerating reparative skin regeneration. The mechanism underlying this effect of leech extract involves reparative, anti-inflammatory, and antioxidant pathways. In terms of efficacy, the leech extract surpasses the reference drug, Dioxizole ointment. The obtained results justify the promise of further investigation of leech extract.

Prospects for further research: we plan to conduct a more detailed study of the antioxidant mechanism of leech extract in various wounds – specifically, its effects on oxidative modifications of proteins and lipids, as well as its influence on the expression of key antioxidant defense enzymes such as Cu/Zn-SOD, GPR-1, and GPR-4.

BIBLIOGRAPHY

- Abdulazeem L., Tariq A., Abdalkareem Jasim S. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGFR-1 and VEGFR-2) in burn wound healing. *Archives of Razi Institute*. 2022. № 77 (2). P. 747–751. DOI: 10.22092/ARI.2022.356981.1954.
- Abeyrathne E. D. N. S., Nam K., Huang X., Ahn D. U. Plant- and animal-based antioxidants' structure, efficacy, mechanisms, and applications : A review. *Antioxidants (Basel)*. 2022. № 11(5). P. 1025. DOI: 10.3390/antiox11051025.
- Addor F. A. S. Antioxidants in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017. № 92 (3). P. 356–362. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175697.
- Asif S., Jang Y.-H., Kim E.-G., Jan R., Asaf S., Aaqil Khan M., Farooq M., Lubna, Kim N., Lee I.-J., et al. The role of exogenous gibberellic acid and methyl jasmonate against white-backed planthopper (*Sogatella furcifera*) stress in rice (*Oryza sativa* L.). *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23. P. 14737. DOI: 10.3390/ijms232314737.
- Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Makheyeva L., Morozova O., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Methodological approaches to experimental evaluation of neuroprotective action of potential drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. № 25 (19). P. 10475. DOI: 10.3390/ijms251910475.
- Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: Implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. 2024. № 13 (5). P. 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.
- Belenichev I., Ryzhenko V., Popazova O., Bukhtiyarova N., Gorchakova N., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Optimization of the search for neuroprotectors among bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. № 17 (7). P. 877. DOI: 10.3390/ph17070877.
- Bilden A., Sabancılar İ., Yalçın Azarkan S., Karadağlı K., Kaya S., Kahraman M., Çiçek M. Investigating the therapeutic potential of crude leech saliva based on its anticancer, antioxidant, and anti-inflammatory effects. *Current Issues in Molecular Biology*. 2025. № 47. P. 328. DOI: 10.3390/cimb47050328.
- Bouïs D., Kusumanto Y., Meijer C., Mulder N. H., Hospers G. A. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. *Pharmacological Research*. 2006. № 53 (2). P. 89–103. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.10.006.
- Cai Y., Xue F., Quan C., Qu M., Liu N., Zhang Y., Fleming C., Hu X., Zhang H. G., Weichselbaum R., Fu Y. X., Tieri D., Rouchka E. C., Zheng J., Yan J. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019. № 139 (1). P. 146–156. DOI: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
- Colwell A. S., Beanes S. R., Soo C., Dang C., Ting K., Longaker M. T., Atkinson J. B., Lorenz H. P. Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005. № 115 (1). P. 204–212.
- Corino C., Rossi R. Antioxidants in animal nutrition. *Antioxidants (Basel)*. 2021. № 10 (12). P. 1877. DOI: 10.3390/antiox10121877.
- Gobiet A., Kotlarski S., Beniston M., Heinrich G., Rajczak J., Stoffel M. 21st century climate change in the European Alps : A review. *Science of The Total Environment*. 2014. № 493. P. 1138–1151. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.050.

- Iftikhar A., Ali S., Yasmeen T., Arif M. S., Zubair M., Rizwan M., Alhaithloul H. A. S., Alayafi A. A. M., Soliman M. H. Effect of gibberellic acid on growth, photosynthesis and antioxidant defense system of wheat under zinc oxide nanoparticle stress. *Environmental Pollution*. 2019. № 254 (Pt B). P. 113109. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113109.
- Jaffri M. Reactive oxygen species and antioxidant system in selected skin disorders. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2023. № 30 (1). P. 7–20. DOI: 10.21315/mjms2023.30.1.2.
- Kruk J., Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: Possible role of physical activity. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. № 15 (2). P. 561–568. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.2.561.
- Li X., Zhang Y., Liu H. X., Shang J. J., Zhou Q., Li A. Y., Lai X. L., Xing W. L., Jia S. H. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of Shen-Yuan-Dan capsules, a traditional Chinese medicine, for treatment of peri-procedure myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Complementary Therapies in Medicine*. 2022. № 69. P. 102841. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102841.
- Liu H.-M., Cheng M.-Y., Xun M.-H., Zhao Z.-W., Zhang Y., Tang W., Cheng J., Ni J., Wang W. Possible mechanisms of oxidative stress-induced skin cellular senescence, inflammation, and cancer and the therapeutic potential of plant polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. № 24 (4). P. 3755. DOI: 10.3390/ijms24043755.
- Lopes F. B., Sarandy M. M., Novaes R. D., Valacchi G., Gonçalves R. V. OxInflammatory responses in the wound healing process : A systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2024. № 13 (7). P. 823. DOI: 10.3390/antiox13070823.
- Oliveira G. V., Shimoda K., Enkhbaatar P., Jodoin J., Burke A. S., Chinkes D. L., Hawkins H. K., Herndon D. N., Traber L., Traber D., Murakami K. Skin nitric oxide and its metabolites are increased in nonburned skin after thermal injuries. *Shock*. 2004. № 22 (3). P. 278–282. DOI: 10.1097/01.shk.0000135259.90311.33.
- Papaccio F., D'Arino A., Caputo S., Bellei B. Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. *Antioxidants (Basel)*. 2022. № 11 (6). P. 1121. DOI: 10.3390/antiox11061121.
- Rathnapala E. C. N., Ahn D. U., Abeyrathne S. Functional properties of ovotransferrin from chicken egg white and its derived peptides : A review. *Food Science and Biotechnology*. 2021. № 30 (5). P. 619–630. DOI: 10.1007/s10068-021-00901-3.
- Sarmadi B. H., Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins : A review. *Peptides*. 2010. № 31 (10). P. 1949–1956. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.06.020.
- Sharma R., Yeshwante S., Vallé Q., Hussein M., Thombare V., McCann S. M., Maile R., Li J., Velkov T., Rao G. Rat burn model to study full-thickness cutaneous thermal burn and infection. *Journal of Visualized Experiments*. 2022. 186. DOI: 10.3791/64345.
- Sig A. K., Guney M., Uskudar Guclu A., Ozmen E. Medicinal leech therapy – an overall perspective. *Integrative Medicine Research*. 2017. № 6 (4). P. 337–343. DOI: 10.1016/j.imr.2017.08.001.
- Singal A., Lipner S. R. A review of skin disease in military soldiers: challenges and potential solutions. *Annals of Medicine*. 2023. № 55 (2). P. 2267425. DOI: 10.1080/07853890.2023.2267425.
- Su L. J., Zhang J. H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D., Jiang F., Peng Z. Y. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. P. 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- Van Den Eeckhout B., Tavernier J., Gerlo S. Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity. *Frontiers in Immunology*. 2021. № 11. P. 621931. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621931.
- Vona R., Pallotta L., Cappelletti M., Severi C., Matarrese P. The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*. 2021. № 10 (2). P. 201. DOI: 10.3390/antiox10020201.

REFERENCES

- Abdulazeem, L., Tariq, A., & Abdalkareem Jasim, S. (2022). An investigation of vascular endothelial growth factor (VEGFR-1 and VEGFR-2) in burn wound healing. *Archives of Razi Institute*, 77 (2), 747–751. DOI: 10.22092/ARI.2022.356981.1954.
- Abeyrathne, E.D.N.S., Nam, K., Huang, X., & Ahn, D.U. (2022). Plant- and animal-based antioxidants' structure, efficacy, mechanisms, and applications: A review. *Antioxidants (Basel)*, 11 (5), 1025. DOI: 10.3390/antiox11051025.
- Addor, F.A.S. (2017). Antioxidants in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92 (3), 356–362. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175697.
- Asif, S., Jang, Y.-H., Kim, E.-G., Jan, R., Asaf, S., Aaqil Khan, M., Farooq, M., Lubna, Kim, N., & Lee, I.-J., et al. (2022). The role of exogenous gibberellic acid and methyl jasmonate against white-backed planthopper (*Sogatella furcifera*) stress in rice (*Oryza sativa* L.). *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 14737. DOI: 10.3390/ijms232314737.
- Belenichev, I., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Makyeyeva, L., Morozova, O., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024a). Methodological approaches to experimental evaluation of neuroprotective action of potential drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (19), 10475. DOI: 10.3390/ijms251910475.
- Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024b). Modulating nitric oxide: Implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*, 13 (5), 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.
- Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Gorchakova, N., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024c). Optimization of the search for neuroprotectors among bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*, 17 (7), 877. DOI: 10.3390/ph17070877.
- Bilden, A., Sabancılar, İ., Yalçın Azarkan, S., Karadağlı, K., Kaya, S., Kahraman, M., & Çiçek, M. (2025). Investigating the therapeutic potential of crude leech saliva based on its anticancer, antioxidant, and anti-inflammatory effects. *Current Issues in Molecular Biology*, 47, 328. DOI: 10.3390/cimb47050328.
- Bouïs, D., Kusumanto, Y., Meijer, C., Mulder, N.H., & Hospers, G.A. (2006). A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. *Pharmacological Research*, 53 (2), 89–103. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.10.006.
- Cai, Y., Xue, F., Quan, C., Qu, M., Liu, N., Zhang, Y., Fleming, C., Hu, X., Zhang, H.G., Weichselbaum, R., Fu, Y.X., Tieri, D., Rouchka, E.C., Zheng, J., & Yan, J. (2019). A critical role of the IL-1β-IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 139 (1), 146–156. DOI: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
- Colwell, A.S., Beanes, S.R., Soo, C., Dang, C., Ting, K., Longaker, M.T., Atkinson, J.B., & Lorenz, H.P. (2005). Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 115 (1), 204–212.

- Corino, C., & Rossi, R. (2021). Antioxidants in animal nutrition. *Antioxidants (Basel)*, 10 (12), 1877. DOI: 10.3390/antiox10121877.
- Gobiet, A., Kotlarski, S., Beniston, M., Heinrich, G., Rajczak, J., & Stoffel, M. (2014). 21st century climate change in the European Alps – A review. *Science of The Total Environment*, 493, 1138–1151. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.050.
- Iftikhar, A., Ali, S., Yasmeen, T., Arif, M.S., Zubair, M., Rizwan, M., Alhathloul, H.A.S., Alayafi, A.A.M., & Soliman, M.H. (2019). Effect of gibberellic acid on growth, photosynthesis and antioxidant defense system of wheat under zinc oxide nanoparticle stress. *Environmental Pollution*, 254 (Pt B), 113109. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113109.
- Jaffri, M. (2023). Reactive oxygen species and antioxidant system in selected skin disorders. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 30 (1), 7–20. DOI: 10.21315/mjms2023.30.1.2.
- Kruk, J., & Duchnik, E. (2014). Oxidative stress and skin diseases: Possible role of physical activity. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15 (2), 561–568. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.2.561.
- Li, X., Zhang, Y., Liu, H.X., Shang, J.J., Zhou, Q., Li, A.Y., Lai, X.L., Xing, W.L., & Jia, S.H. (2022). A randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of Shen-Yuan-Dan capsules, a traditional Chinese medicine, for treatment of peri-procedure myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Complementary Therapies in Medicine*, 69, 102841. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102841.
- Liu, H.-M., Cheng, M.-Y., Xun, M.-H., Zhao, Z.-W., Zhang, Y., Tang, W., Cheng, J., Ni, J., & Wang, W. (2023). Possible mechanisms of oxidative stress-induced skin cellular senescence, inflammation, and cancer and the therapeutic potential of plant polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (4), 3755. DOI: 10.3390/ijms24043755.
- Lopes, F.B., Sarandy, M.M., Novaes, R.D., Valacchi, G., & Gonçalves, R.V. (2024). OxInflammatory responses in the wound healing process: A systematic review. *Antioxidants (Basel)*, 13 (7), 823. DOI: 10.3390/antiox13070823.
- Oliveira, G.V., Shimoda, K., Enkhbaatar, P., Jodoin, J., Burke, A.S., Chinkes, D.L., Hawkins, H.K., Herndon, D.N., Traber, L., Traber, D., & Murakami, K. (2004). Skin nitric oxide and its metabolites are increased in nonburned skin after thermal injuries. *Shock*, 22 (3), 278–282. DOI: 10.1097/01.shk.0000135259.90311.33.
- Papaccio, F., D'Arino, A., Caputo, S., & Bellei, B. (2022). Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. *Antioxidants (Basel)*, 11 (6), 1121. DOI: 10.3390/antiox11061121.
- Rathnapala, E.C.N., Ahn, D.U., & Abeyrathne, S. (2021). Functional properties of ovotransferrin from chicken egg white and its derived peptides: A review. *Food Science and Biotechnology*, 30 (5), 619–630. DOI: 10.1007/s10068-021-00901-3.
- Sarmadi, B.H., & Ismail, A. (2010). Antioxidative peptides from food proteins: A review. *Peptides*, 31 (10), 1949–1956. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.06.020.
- Sharma, R., Yeshwante, S., Vallé, Q., Hussein, M., Thombare, V., McCann, S.M., Maile, R., Li, J., Velkov, T., & Rao, G. (2022). Rat burn model to study full-thickness cutaneous thermal burn and infection. *Journal of Visualized Experiments*, 186. DOI: 10.3791/64345.
- Sig, A.K., Guney, M., Uskudar Guclu, A., & Ozmen, E. (2017). Medicinal leech therapy – an overall perspective. *Integrative Medicine Research*, 6 (4), 337–343. DOI: 10.1016/j.imr.2017.08.001.
- Singal, A., & Lipner, S.R. (2023). A review of skin disease in military soldiers: challenges and potential solutions. *Annals of Medicine*, 55 (2), 2267425. DOI: 10.1080/07853890.2023.2267425.
- Su, L.J., Zhang, J.H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z.Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- Van Den Eeckhout, B., Tavernier, J., & Gerlo, S. (2021). Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 621931. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621931.
- Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*, 10 (2), 201. DOI: 10.3390/antiox10020201.

Стаття надійшла до редакції 28.02.2025

Стаття прийнята до друку 16.06.2025

Опубліковано: 15.10.2025

The authors do not have any conflicts of interest to declare.

Contribution of the authors:

Popazova O.O. – concept and design of the study, literature review, experimental work, data collection, writing and editing of the manuscript, statistical analysis, interpretation of results, formulation of conclusions;

Aminov R.F. – development of the research methodology, literature review, drafting and revising the manuscript, interpretation of findings, approval of the final version;

Ryzenko O.I. – participation in experimental design, data acquisition, experimental work, literature analysis, contribution to writing, statistical processing of data, interpretation of research outcomes;

Makheyeva L.V. – coordination of research activities, collection and analysis of scientific sources, writing and proofreading the manuscript, visualization of results, preparation of conclusions;

Filianskyi I.O. – literature research, drafting of the manuscript, statistical evaluation, interpretation of experimental data;

Gorchakova N.O. – organization of the study process, data processing, participation in manuscript preparation and revision, interpretation of biochemical results, formulation of conclusions.

Email address for correspondence with authors: popazova.ea@gmail.com

Наталія КРАВЕЦЬ

кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kravetsnj@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7593-1753

SCOPUS: 57215490836

Ніна ОЛІЙНИК

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (oliynukniny@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2427-4009

SCOPUS: 57952722400

Бібліографічний опис статті: Кравець Н., Олійник Н. (2025). Антибактеріальна ефективність рослинних препаратів та протеїнату срібла щодо збудників гострого тонзиліту (*Streptococcus* spp. і *Staphylococcus aureus*). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 62–68, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-62>

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПРОТЕЇНАТУ СРІБЛА ЩОДО ЗБУДНИКІВ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ (*STREPTOCOCCUS* SPP. І *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*)

Актуальність. Незважаючи на ключову роль антибактеріальної терапії в лікуванні бактеріального тонзиліту, зростання антибіотикорезистентності та побічні ефекти традиційних препаратів стимулюють пошук альтернативних рішень. Особливу увагу останніми роками привертають природні терапевтичні агенти, зокрема засоби на основі лікарських рослин і срібла, які можуть виступати допоміжними або альтернативними засобами лікування.

Мета дослідження – експериментальне порівняння та оцінювання антимікробного потенціалу водних витягів листя шавлії лікарської, листя евкаліпта прутоподібного, квіток календули лікарської та 2% розчину Протарголу щодо клінічно значущих збудників гострого тонзиліту – *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus* spp. (зокрема, *S. aureus*).

Матеріал і методи. Досліджено антибактеріальну активність водних витягів рослин (листя шавлії лікарської, листя евкаліпта прутоподібного, квіток календули лікарської) та 2% розчину Протарголу щодо клінічних ізолятів *S. aureus* та *Streptococcus* spp., виділених від 20 пацієнтів з гострим тонзилітом, і референтних штамів. Методом серійних розведень визначено мінімальні інгібуючі (МІК) та бактерицидні (МБЦК) концентрації.

Результати дослідження. Дослідження виявило найвищу антибактеріальну активність 2% Протарголу: чутливість 45% *S. aureus* (9/20) та 40% *Streptococcus* spp. (8/20) за мінімальної інгібуючої концентрації 1:4. Фітонпрепарати демонстрували нижчу ефективність: водний витяг листя шавлії лікарської – 35% (7/20) *S. aureus*, 30% (6/20) *Streptococcus* spp.; водний витяг листя евкаліпта прутоподібного – 25% (5/20) та 30% (6/20); водний витяг квіток календули лікарської – лише 10% (2/20) та 5% (1/20) відповідно (мінімальна інгібуюча концентрація 1:2 для всіх). Статистично водний витяг квіток календули лікарської значно поступався 2% розчину Протарголу ($p < 0,05$) та водному витягу листя шавлії лікарської ($p < 0,05$).

Висновок. Дослідження підтвердило вищу ефективність 2% розчину Протарголу (45% чутливих *S. aureus*, 40% *Streptococcus* spp.) порівняно з фітонпрепаратами. Водні витяги листя шавлії лікарської та листя евкаліпта прутоподібного показали помірну активність (25–35%), тоді як водний витяг квіток календули лікарської був найменш ефективним (5–10%).

Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення: оптимізацію концентрацій фітонпрепаратів, механізми їхньої дії та потенціал комбінованої терапії із препаратами срібла в лікуванні тонзилітів.

Ключові слова: антимікробні препарати, метод серійних розведень, тонзиліт, гострий тонзиліт, фітонпрепарати, бактерії, протеїнат срібла.

Nataliia KRAVETS

PhD in Biology Sciences, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli Square, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (kravecni@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7593-1753

SCOPUS: 57215490836

Nina OLYINYK

PhD, MD, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli Square, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (oliynyknimy@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2427-4009

SCOPUS: 57952722400

To cite this article: Kravets N., Olyinyk N. (2025). Antybakterialna efektyvnist roslynnykh preparativ ta proteynatu sribla shchodo zbudnykiv hostroho tonzylitu (*Streptococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*) [Antibacterial efficacy of herbal preparations and silver proteinate against acute tonsillitis pathogens (*Streptococcus* spp. and *Staphylococcus aureus*)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 62–68, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-62>

ANTIBACTERIAL EFFICACY OF HERBAL PREPARATIONS AND SILVER PROTEINATE AGAINST ACUTE TONSILLITIS PATHOGENS (*STREPTOCOCCUS* SPP. AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*)

Actuality. Despite the key role of antibacterial therapy in treating bacterial tonsillitis, increasing antibiotic resistance and the side effects of traditional drugs are prompting the search for alternative solutions. In recent years, natural therapeutic agents, particularly those derived from medicinal plants and silver, have attracted significant interest as complementary or alternative treatments.

The purpose of the study. To experimentally compare and evaluate the antimicrobial potential of aqueous extracts of sage leaves, eucalyptus leaves, calendula flowers, and 2% Protargol solution against clinically significant pathogens of acute tonsillitis – *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. (in particular *S. aureus*)

Material and methods. The antibacterial activity of aqueous extracts of plants (sage leaves, eucalyptus leaves, calendula flowers) and 2% Protargol solution against clinical isolates of *S. aureus* and *Streptococcus* spp. isolated from 20 patients with acute tonsillitis and reference strains was studied. The minimum inhibitory (MIC) and bactericidal (MBC) concentrations were determined by serial dilution method.

Research results. The study revealed that 2% Protargol exhibited the highest antibacterial activity, with a sensitivity of 45% for *S. aureus* (9/20) and 40% for *Streptococcus* spp. (8/20) at an MIC of 1:4. Phytopreparations demonstrated lower efficacy: an aqueous extracts of sage leaves was 35% effective against *S. aureus* (7/20) and 30% effective against *Streptococcus* spp. (6/20); an aqueous extracts of eucalyptus leaves was 25% effective against *S. aureus* (5/20) and 30% effective against *Streptococcus* spp. (6/20); an aqueous extracts of calendula flowers was only 10% effective against *S. aureus* (2/20) and 5% effective against *Streptococcus* spp. (1/20) (MIC 1:2 for all). Statistically, the aqueous calendula flower extracts were significantly inferior to the 2% Protargol solution and the aqueous sage leaf extracts ($p < 0,05$).

Conclusion. The study confirmed the greater effectiveness of Protargol compared to herbal remedies, with a sensitivity rate of 45% for *S. aureus* and 40% for *Streptococcus* spp. Aqueous extracts of sage and eucalyptus leaves exhibited moderate activity (25–35%), whereas the aqueous extract of calendula flowers demonstrated the least effectiveness (5–10%). The obtained data justify further study into the optimisation of herbal remedy concentrations and the mechanisms of their action, as well as the potential of combination therapy with silver preparations in the treatment of tonsillitis.

Key words: antimicrobial drugs, serial dilution method, tonsillitis, acute tonsillitis, herbal remedies, bacteria, silver proteinate.

Вступ. Актуальність. Найбільш імовірними бактеріальними збудниками гострого тонзиліту вважаються β-гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*), а також окремі штами стафілококів (*Staphylococcus aureus*) та інших представників роду *Streptococcus* (Findlay et al., 2023; Kravets et al., 2020).

Гострий тонзиліт у пацієнтів із супутніми захворюваннями – цукровим діабетом 2-го типу, хро-

нічним обструктивним захворюванням легень (далі – ХОЗЛ), серцево-судинною патологією, остеоартрозом, метаболічним синдромом та імунними порушеннями – часто має ускладнений перебіг із підвищеним ризиком ускладнень і зниженням ефективності антибіотикотерапії (Babinets et al., 2021; Halabitska et al., 2021; Shevchyk et al., 2021; Tirago et al., 2025). У такому разі доцільне застосування засобів з антисептичною, протизапальною або реге-

неративною дією як частини комбінованої терапії (Halabitska et al., 2024; Halabitska et al., 2024). Серед них усе більше уваги приділяється засобам природного походження, зокрема екстрактам лікарських рослин і антисептичним препаратам із вмістом срібла (Dhaka et al., 2023; Habeeb Rahuman et al., 2022).

Шавлія лікарська (*Salvia officinalis* L.), евкالیпт прутоподібний (*Eucalyptus viminalis* Labill.) і календула лікарська (*Calendula officinalis* L.) традиційно застосовуються у фітотерапії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів (Arooj et al., 2023; Shahane et al., 2023). Водночас клінічна й лабораторна ефективність таких екстрактів щодо конкретних патогенів досліджена мало (Marghani et al., 2019; Romanyuk et al., 2022). Протеїнат срібла – препарат на основі колоїдного срібла – також застосовується в отоларингологічній практиці, насамперед завдяки в'яжучим і потенційно протимікробним властивостям (Scott et al., 2017; Vila Domínguez et al., 2020).

У сучасних умовах зростання антибіотикорезистентності особливого значення набуває дослідження протимікробної дії традиційних рослинних засобів. У роботі проаналізовано активність настоїв із фармакопейної рослинної сировини: евкالیпта прутоподібного листа (*Eucalypti viminalis* L. folia), шавлії лікарської листя (*Salviae officinalis* L. folia) і календули лікарської квіток (*Calendulae officinalis* L. flores), які дозволені до застосування в доказовій медицині, та 2% розчину Протарголу.

Отримані результати є новими, оскільки вперше проведено порівняльне дослідження протимікробної дії витягів із зазначеної фармакопейної рослинної сировини та Протарголу із застосуванням сучасних аналітичних методів. На відміну від попередніх робіт, проаналізовано антимікробну активність проти референсних і клінічних штамів *Staphylococcus* spp. і *Streptococcus* spp. (клінічно значущих збудників, асоційованих із гострим тонзилітом). Необхідність і актуальність дослідження зумовлені потребою в порівняльному аналізі фармакопейних видів рослинної сировини та препарату Протарголу. Попри наявність первинних фармакологічних даних, бракує сучасних досліджень, що ґрунтуються на новітніх аналітичних підходах. Отримані дані можуть стати основою для розроблення нових комбінованих протоколів лікування тонзиліту, особливо в пацієнтів із супутньою патологією та резистентними інфекціями.

Мета дослідження – експериментальне порівняння та оцінювання антимікробного потенціалу водних витягів листя шавлії лікарської, листя евкالیпту прутоподібного, квіток календули лікарської та 2% розчину Протарголу щодо клінічно значущих

збудників гострого тонзиліту – *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus* spp. (зокрема, *S. aureus*).

Матеріали та методи дослідження.

У дослідженні використано клінічні ізоляти *S. aureus* і *Streptococcus* spp., виділені з мазків зі слизової ротоглотки 20 пацієнтів (19–25 років) із клінікою гострого тонзиліту. Матеріал культивували на кров'яному агарі з 5% баранячих еритроцитів і манітол-сольовому агарі, ідентифікацію проводили за тинкторіальними, морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями, згідно із загальноприйнятими методиками (Bergey's Manual, 2012; Мінухін та ін., 2014). Контроль якості здійснювали з використанням референтних штамів *S. aureus* ATCC 6538 та *S. epidermidis* ATCC 12228 з колекції Інституту мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного Національної академії наук України. Використано лікарські засоби аптечного асортименту: Евкالیпта прутоподібного листа, Шавлії лікарської листя та Календули лікарської квіток (ПрАТ «Лік-трави»), а також 2% розчин Протарголу (компанія «А. Селла»). Фітопрепарати готували шляхом настоювання згідно з інструкціями виробника та вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ 2020, 2023): настоювання квіток календули (1 ч. л./200 мл окропу), листя шавлії (0,5 ч. л./200 мл окропу), листя евкالیпта прутоподібного (2 ст. л./200 мл окропу) за температури 90 ± 5 °C протягом 15 хв, з подальшим проціджуванням через стерильний марлевий фільтр за інструкціями виробника, що забезпечує стабільність біологічно активних речовин. Вихідні розчини (1:1) піддавали серійному розведенню (1:2–1:256) у бульйоні з контролем позитивним (2% розчин Протарголу, аналогічні розведення) і негативним (стерильний бульйон). Протимікробну активність визначали методом серійних розведень згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України (далі – МОЗ) № 167 від 5 квітня 2007 р. (МОЗ України, 2007), інокуючи суспензію бактерій 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^5$ КУО/мл) з подальшою 24-годинною інкубацією за 37 °C. Мінімальну інгібуючу концентрацію (далі – МІК) визначали як мінімальну концентрацію, що пригнічувала видимий ріст, мінімальну бактерицидну концентрацію (далі – МБЦК) – пересівом на агар Мюллера – Хінтона, з контролем росту, чистоти культури та стерильності середовища. Метод серійних розведень дозволяє не лише визначити МІК, але й моделювати різні клінічно релевантні концентрації препаратів, що застосовуються в лікуванні тонзилітів. Попарне порівняння активності різних видів сировини проведено для виявлення видової специфічності дії (зокрема, оцінювання переваги Шав-

лії лікарської листя проти *S. aureus* чи Календули лікарської квіток проти *Streptococcus spp.*) і потенційних синергетичних ефектів, що має значення для розроблення майбутніх комбінованих препаратів. Для дослідження вибрано фармакопейну сировину – листя евкаліпта прутоподібного, листя шавлії лікарської та квітки календули лікарської (квітки нагідок), офіційно зареєстровані в Реєстрі лікарських засобів України (2024 р.), що гарантувало стандартизований вміст активних компонентів. Умови екстракції (час, температура, співвідношення сировина – екстрагент) цілком відповідали фармакопейним вимогам для настоїв, що забезпечило відтворюваність результатів та їхню клінічну релевантність. Такий підхід поєднував переваги стандартизованої фармакопейної сировини з можливістю експериментального вивчення концентраційної залежності протимікробного ефекту. Статистичну обробку даних проводили за допомогою точного тесту Фішера в Microsoft Excel, Python та GraphPad QuickCalcs, уважаючи результати значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Антимікробну активність водних витягів листя шавлії лікарської, листя евкаліпта прутоподібного, квіток календули та 2% розчину Протарголу було оцінено за показниками мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) щодо музейних штамів *S. aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, а також клінічних ізолятів *S. aureus* ($n = 20$) і *Streptococcus spp.* ($n = 20$). Для музейних штамів було встановлено, що

всі досліджувані фітопрепарати виявляли пригнічуваний вплив на ріст бактерій на рівні МІК 1:2. Проте визначити їхню бактерицидну дію (МБЦК) не вдалося. На відміну від них, 2% розчин Протарголу мав МІК 1:4 для обох музейних штамів, а також проявив бактерицидну активність: МБЦК 1:2 для *S. aureus* та 1:2 для *S. epidermidis* (рис. 1).

Під час тестування на клінічних ізолятах *S. aureus* водний витяг листя шавлії лікарської інгібував 35% штамів (7/20), листя евкаліпта прутоподібного – 25% (5/20), а квіток календули – лише 10% (2/20) за однакової МІК 1:2. МБЦК для жодного з фітопрепаратів щодо клінічних штамів *S. aureus* визначити не вдалося. 2% розчин Протарголу мав МІК 1:4, до якого виявились чутливими 45% штамів (9/20), а його МБЦК 1:2 була ефективною для тих самих 9 ізолятів.

Щодо *Streptococcus spp.*, Шавлії лікарської листя водний витяг і Евкаліпта прутоподібного листя водний витяг виявили однаковий рівень інгібування: 30% чутливих штамів (6/20). Для Календули квіток водного витягу спостерігалася найменша ефективність – лише 5% чутливих штамів (1/20). 2% розчин Протарголу продемонстрував МІК 1:4, інгібував 40% штамів (8/20), а МБЦК 1:2 була ефективною в тих самих випадках.

Результати аналізу чутливості клінічних штамів *Streptococcus spp.* та *S. aureus*, виділених у пацієнтів із гострим тонзилітом, показали, що найвищий відсоток чутливих бактерій спостерігався до 2% розчину Протарголу: 45% для *S. aureus* та 40% для *Streptococcus spp.* (рис. 2).

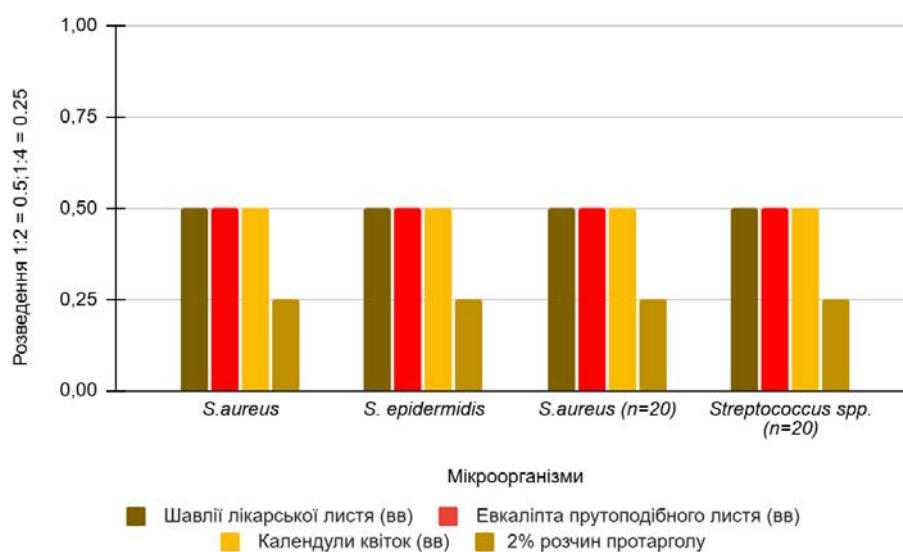


Рис. 1. Антимікробна активність (МІК) досліджуваних препаратів.

Примітка: 1:2 = 0,5 (1 поділити на 2); 1:4 = 0,25 (1 поділити на 4); вв-водний витяг

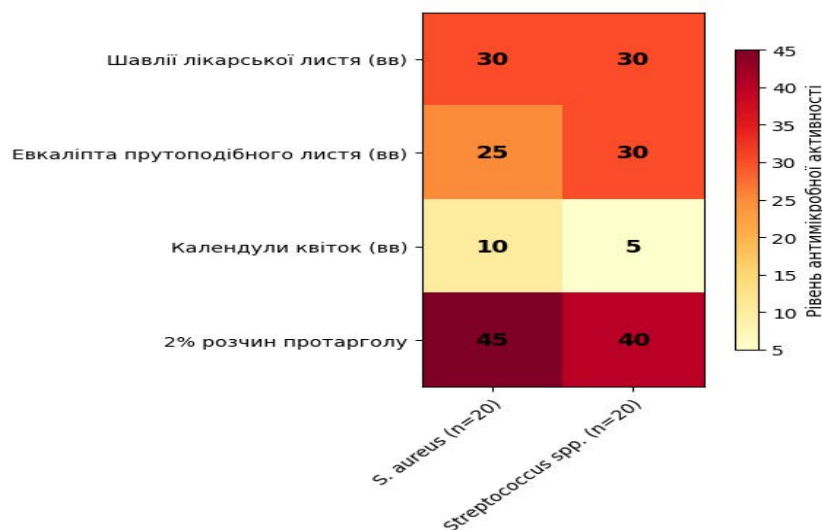


Рис. 2. Теплова карта відсоткового інгібування росту клінічних штамів мікроорганізмів різними препаратами.
Примітка: інтенсивність кольору відповідає відсотку чутливих штамів

Таблиця

Порівняльна ефективність фітопрепаратів і протарголу щодо чутливості бактерій

Порівняння препаратів	p-value для чутливих штамів <i>S.aureus</i>	p-value для чутливих штамів <i>Streptococcus spp.</i>
Шавлії лікарської листя (вв) vs Евкалипта прутоподібного листя (вв)	0,7311	1,0000
Шавлії лікарської листя (вв) vs Календули квіток (вв)	0,1274	0,0915
Евкалипта прутоподібного листя (вв) vs 2% розчин Протарголу	0,3203	0,7411
Шавлії лікарської листя (вв) vs 2% розчин Протарголу	0,7475	0,7411
Евкалипта прутоподібного листя (вв) vs Календули квіток (вв)	0,4075	0,0915
Календули квіток (вв) vs 2% розчин Протарголу	0,0310*	0,0197**

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (тест Фішера, GraphPad QuickCalcs); вв – водний витяг; VS – порівняльний аналіз (від лат. *Versus* – порівняння або протиставлення).

Серед фітопрепаратів найкращу активність продемонстрували Шавлії лікарської листя водний витяг і Евкалипта прутоподібного листя водний витяг – по 30% чутливих ізолятів *Streptococcus spp.*, та 35 і 25% відповідно для *S. aureus*. Найменшу антибактеріальну активність мав Календули квіток водний витяг: 10% чутливих ізолятів *S. aureus* і 5% *Streptococcus spp.*

Аналіз чутливості *S. aureus* і *Streptococcus spp.* до досліджуваних фітопрепаратів порівняно із 2% розчином Протарголу показав, що Календули квіток водний витяг мав достовірно нижчу ефективність проти обох досліджуваних типів бактерій ($p = 0,031$ для *S. aureus*; $p = 0,0197$ для *Streptococcus spp.*) (табл.).

Шавлії лікарської листя водний витяг і Евкалипта прутоподібного листя водний витяг не продемонстру-

вали статистично значущих відмінностей у порівнянні із 2% розчином Протарголу. Для *S. aureus* рівень значущості становив $p = 0,748$ (Шавлії лікарської листя водний витяг) та $p = 0,3203$ (Евкалипта прутоподібного листя водний витяг), для *Streptococcus spp.* – $p = 0,741$ в обох випадках. Попарне порівняння фітопрепаратів продемонструвало, що Календули квіток водний витяг був статистично менш ефективним за Шавлії лікарської листя водний витяг щодо впливу на *S. aureus* ($p = 0,1274$), а також спостерігалася тенденція до меншої ефективності порівняно з Евкалипта прутоподібного листя водним витягом проти *Streptococcus spp.* ($p = 0,0915$). Загалом, 2% розчин Протарголу проявив найвищу антимікробну активність і бактерицидну дію, тоді як серед фітопрепаратів більш ефективними були Шавлії лікарської

листя водний витяг і Евкалипта прутоподібного листя водний витяг, тоді як Календули квіток водний витяг значно поступався за активністю.

Висновки. У процесі дослідження антимікробної активності водних витягів листя шавлії лікарської, листя евкалипта прутоподібного та квіток календули, приготованих за стандартизованою методикою настоювання, а також 2% розчину Протарголу щодо клінічних ізолятів *S. aureus* і *Streptococcus* spp. встановлено, що найвищу активність продемонстрував 2% розчин Протарголу – чутливість відзначена у 45% штамів *S. aureus* і 40% *Streptococcus* spp. за мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) 1:4 з вираженим бактерицидним ефектом (МБЦК

1:2–1:4). Водні витяги листя шавлії лікарської та листя евкалипта прутоподібного мали однакову МІК (1:2), проте обмежену активність – 25–35% чутливих штамів. Календули квіток водний витяг продемонстрував найнижчу ефективність ($\leq 10\%$ чутливих ізолятів). Серійні розведення вихідних витягів дозволили моделювати клінічно значущі концентрації. Попарне порівняння протимікробної активності різних витягів підтвердило наявність відмінностей у їхній ефективності. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення фітопрепаратів і срібловмісних засобів, оптимізації концентрацій і оцінювання клінічного потенціалу в лікуванні бактеріального тонзиліту.

ЛІТЕРАТУРА

- Arooj B., Asghar S., Saleem M., Khalid S. H., Asif M., Chohan T., Khan I. U., Zubair H. M., Yaseen H. S. Anti-inflammatory mechanisms of eucalyptol rich Eucalyptus globulus essential oil alone and in combination with flurbiprofen. *Inflammopharmacology*. 2023. Vol. 31. № 4. P. 1849–1862. DOI: 10.1007/s10787-023-01237-6.
- Babinets L., Halabitska I. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarskyi Obzor*. 2021. Vol. 70. № 2. P. 62–64.
- Bergey's Manual of systematic bacteriology. New York : Springer – Verlag, 2012. P. 2083.
- Dhaka A., Chand Mali S., Sharma S., Trivedi R. A review on biological synthesis of silver nanoparticles and their potential applications. *Results in Chemistry*. 2023. Vol. 6. Article 101108. DOI: 10.1016/j.rechem.2023.101108.
- Державна фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
- Державна фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 6. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 424 с.
- Державний реєстр лікарських засобів України. *Державний реєстр лікарських засобів України*. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 06.07.2025).
- Findlay C., Fong W. C. G., Goldie S., Jones H. Implementing criteria-led discharge for acute admissions to facilitate the elective recovery from COVID-19: an example in acute tonsillitis. *BMJ Open Quality*. 2023. Vol. 12. № 1. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-002123.
- Habeeb Rahuman H. B., Dhandapani R., Narayanan S., Palanivel V., Paramasivam R., Subbarayalu R., Thangavelu S., Muthupandian S. Medicinal plants mediated the green synthesis of silver nanoparticles and their biomedical applications. *IET Nanobiotechnology*. 2022. Vol. 16. № 4. P. 115–144. DOI: 10.1049/nbt2.12078.
- Halabitska I., Babinets L., Kotsaba Y. Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News*. 2021. № 321. P. 57–62.
- Halabitska I., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Exploring the Efficacy of Alpha-Lipoic Acid in Comorbid Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2024. № 16. P. 3349. DOI: 10.3390/nu16193349.
- Halabitska I., Petakh P., Kamyshna I., Oksenysh V., Kainov D. E., Kamyshnyi O. The interplay of gut microbiota, obesity, and depression: insights and interventions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024. Vol. 81. № 1. Article 443. DOI: 10.1007/s00018-024-05476-w.
- Kravets N., Klymyuk S., Romanyuk L. et al. Investigation of strains of microorganisms isolated from children with recurrent tonsillitis. *Georgian Med News*. 2020. № 298. P. 49–53.
- Marghani A., Algariri K., Ridzuan P. M. Prospective Influence of Phytotherapy on Resistant Bacterial Tonsillitis. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2019. Vol. 13. P. 167–178. DOI: 10.22207/JPAM.13.1.17.
- Мінухін В. В., Коваленко Н. І., Замазій Т. М. Модуль 3. Частина 3. Умовно-патогенні мікроорганізми : методичні вказівки з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія з мікробіологічною діагностикою» до практичних занять для студентів-бакалаврів III–IV курсів за спеціальністю «Лабораторна діагностика». Харків : ХНМУ, 2014, 48 с.
- Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167.
- Romanyuk L., Malinowska L., Kravets N., Olynyk N., Volch I. Analysis of antibiotic resistance of conditionally pathogenic oropharyngeal microflora in children after viral respiratory infections. *Georgian Med News*. 2022. № № 328–329. P. 154–157.
- Scott J., Krishnan R., Rotenberg B., Sowerby L. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: A randomized crossover control trial. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2017. Vol. 46. DOI: 10.1186/s40463-017-0241-z.
- Shahane K., Kshirsagar M., Tambe S., Jain D., Rout S., Ferreira, M. K. M., Mali S. et al. An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of *Calendula officinalis* L. *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16. № 4. DOI: 10.3390/ph16040611.
- Shevchyk L., Kravets N., Grod I. The effect of stress on the hematological indicators of rats *Rattus Norvegicus* F. Domesticus in the conditions of the biological experiment. *Medical Perspectives*. 2021. Vol. 26. P. 69–77. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.1.227735.
- Tirago T. D., Worku M., Nima T. M., Ormago M. D. Microbial Composition, Antibiotic Sensitivity Patterns, and Contributing Factors Among Children with Tonsillitis in Hawassa Town, Sidama, Ethiopia. *International Journal of Microbiology*. 2025. Article 6366378. DOI: 10.1155/ijm/6366378.
- Vila Domínguez A., Ayerbe Algaba R., Miró Canturri A. et al. Antibacterial Activity of Colloidal Silver against Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antibiotics*. 2020. Vol. 9. № 1. DOI: 10.3390/antibiotics9010036.

REFERENCES

- Arooj, B., Asghar, S., Saleem, M., Khalid, S.H., Asif, M., Chohan, T., ... Yaseen, H.S. (2023). Anti-inflammatory mechanisms of eucalyptol rich *Eucalyptus globulus* essential oil alone and in combination with flurbiprofen. *Inflammopharmacology*, 31 (4), 1849–1862. DOI: 10.1007/s10787-023-01237-6.
- Babinets, L., & Halabitska, I. (2021). Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarskyi Obzor*, 70 (2), 62–64.
- Bergey's Manual of systematic bacteriology* (2012). Springer – Verlag, New York. p. 2083.
- Dhaka, A., Chand Mali, S., Sharma, S., & Trivedi, R. (2023). A review on biological synthesis of silver nanoparticles and their potential applications. *Results in Chemistry*, 6, 101108. DOI: 10.1016/j.rechem.2023.101108.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2-he vyd. Dopovnennia 4 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd ed. Supplement 4]. Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2020. 600 s. [in Ukrainian].
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2-he vyd. Dopovnennia 6 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd ed. Supplement 6]. Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2023. 424 s. [in Ukrainian].
- Derzhavnyy reyestr likars'kykh zasobiv Ukrayiny [State Register of Medicines of Ukraine]. (n.d.). Retrieved July 6, 2025, from <http://www.drlez.com.ua/> [in Ukrainian].
- Findlay, C., Fong, W.C.G., Goldie, S., & Jones, H. (2023). Implementing criteria-led discharge for acute admissions to facilitate the elective recovery from COVID-19: an example in acute tonsillitis. *BMJ Open Qual*, 12 (1). DOI: 10.1136/bmjopen-2022-002123.
- Habeeb Rahuman, H.B., Dhandapani, R., Narayanan, S., Palanivel, V., Paramasivam, R., Subbarayalu, R., ... Muthupandian, S. (2022). Medicinal plants mediated the green synthesis of silver nanoparticles and their biomedical applications. *IET Nanobiotechnol*, 16 (4), 115–144. DOI: 10.1049/nbt.2.12078.
- Halabitska, I., Babinets, L., & Kotsaba, Y. (2021). Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News*, (321), 57–62.
- Halabitska, I., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Exploring the Efficacy of Alpha-Lipoic Acid in Comorbid Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 16, 3349. DOI: 10.3390/nu16193349.
- Halabitska, I., Petakh, P., Kamyshna, I., Oksenysh, V., Kainov, D.E., & Kamyshnyi, O. (2024). The interplay of gut microbiota, obesity, and depression: insights and interventions. *Cell Mol Life Sci*, 81 (1), 443. DOI: 10.1007/s00018-024-05476-w.
- Kravets, N., Klymnyuk, S., Romanyuk, L., Borak, V., & Mykhailishyn, H. (2020). Investigation of strains of microorganisms isolated from children with recurrent tonsillitis. *Georgian Med News*, (298), 49–53.
- Marghani, A., Algariri, K., & Ridzuan, P.M. (2019). Prospective Influence of Phytotherapy on Resistant Bacterial Tonsillitis. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 13, 167–178. DOI: 10.22207/JPAM.13.1.17.
- Minukhin, V.V., Kovalenko, N.I., & Zamazyi, T.M. (2014) *Modul' 3. Chastyna 3. Umovno-patohenni mikroorhanizmy: metod. vkaz. z dysypliny "Mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia z mikrobiolohichnoiu diahnozykoiu" do praktychnykh zaniat' dlia studentiv-bakalavriv III–IV kursiv za spetsial'nistiu "Laboratorna diahnozyka"* [Module 3. Part 3. Conditionally pathogenic microorganisms: methodical instructions on the discipline "Microbiology, virology and immunology with microbiological diagnostics" for practical classes for bachelor's students of the 3rd–4th year in the specialty "Laboratory diagnostics"]; Kharkiv: KhNMU. 48 s. [in Ukrainian].
- Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok "Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ". Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 p. (2007) [Methodological guidelines "Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs", Order of the Ministry of Health of Ukraine April, 05, 2007, № 167] [in Ukrainian].
- Romanyuk, L., Malinowska, L., Kravets, N., Olyinyk, N., & Volch, I. (2022). Analysis of antibiotic resistance of conditionally pathogenic oropharyngeal microflora in children after viral respiratory infections. *Georgian Med News* (328–329), 154–157.
- Scott, J., Krishnan, R., Rotenberg, B., & Sowerby, L. (2017). The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 46. DOI: 10.1186/s40463-017-0241-z.
- Shahane, K., Kshirsagar, M., Tambe, S., Jain, D., Rout, S., Ferreira, M.K.M., ... Lima, R.R. (2023). An updated review on the multifaceted therapeutic potential of *Calendula officinalis* L. *Pharmaceuticals*, 16 (4). DOI: 10.3390/ph16040611.
- Shevchyk, L., Kravets, N., & Grod, I. (2021). The effect of stress on the hematological indicators of rats *Rattus Norvegicus* F. Domesticus in the conditions of the biological experiment. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*, 26, 69–77. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.1.227735.
- Tirago, T.D., Worku, M., Nima, T.M., & Ormago, M.D. (2025). Microbial Composition, Antibiotic Sensitivity Patterns, and Contributing Factors Among Children With Tonsillitis in Hawassa Town, Sidama, Ethiopia. *Int J Microbiol*, 2025, 6366378. DOI: 10.1155/ijm/6366378.
- Vila Domínguez, A., Ayerbe Algaba, R., Miró Canturri, A., Rodríguez Villodres, Á., & Smani, Y. (2020). Antibacterial Activity of Colloidal Silver against Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antibiotics*, 9 (1). DOI: 10.3390/antibiotics9010036.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2025

Стаття прийнята до друку 07.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кравець Н.Я. – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання і коректування статті;

Олійник Н.М. – коректування статті, обговорення отриманих результатів.

Електронна адреса для листування з авторами: kravecnj@tdmu.edu.ua

UDC 616-001.4-002.2-085.831-003.9-078-092.9

Sergey PAVLOV

Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022 (psb@ua.fm)

ORCID: 0000-0002-3952-1511

SCOPUS: 7103366117

Nataliia BABENKO

Doctor of Philosophy in Biological Sciences, Leading Researcher at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022 (natali_babenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3117-8146

SCOPUS: 55801819600

Marina KUMETCHKO

Researcher at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022 (cndl@med.edu.ua)

ORCID: 000-0002-9153-2461

SCOPUS: 55953490500

Olga LITVINOVA

Doctor of Philosophy in Biological Sciences, Leading Researcher at the Department of Surgery № 5, Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022 (o-b-l@i.ua)

ORCID: 0000-0002-4558-6979

SCOPUS: 57202621326

Vladyslav BEREZNYAKOV

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases and Family Medicine, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kyrpychova Street, 2, Kharkiv, Ukraine, 61002; Associate Professor at the Department of General Practice - Family Medicine, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022 (nortaril@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7818-4864

SCOPUS: 57283619700

To cite this article: Pavlov S., Babenko N., Kumetchko M., Litvinova O., Bereznyakov V. (2025). Eksperymentalne doslidzhennia vplyvu fotobiomodulatsii na zahoiennia ran: rol tsytokiniv ta faktoriv rostu [Experimental study of the photobiomodulation effect on wound healing: the role of cytokines and growth factors]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 69–77, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-69>

EXPERIMENTAL STUDY OF THE PHOTOBIMODULATION EFFECT ON WOUND HEALING: THE ROLE OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS

Actuality. Chronic wounds are characterized by impaired intercellular and cell-matrix interactions, as well as altered dynamics of regulatory cytokines. One innovative strategy for wound healing is the use of photobiomodulation therapy. Photobiomodulation therapy can be a tool for optimizing the reparative process by correcting it with intercellular mediators.

The aim – to study the role of intercellular mediators (interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-4, tumor necrosis factor- α , interleukin-10, interferon- γ , and granulocyte macrophage colony-stimulating factor) influencing the development of reparative processes of chronic wounds using photobiomodulation therapy.

Material and methods. The study was conducted on 18 rats randomized into intact, control, and experimental groups. Rats of the control and experimental groups were modeled with trophic wounds. Wound defects of animals of the experimental group were exposed to photobiomodulation therapy once a day for 5 days (wavelength 660 nm, power 50 mW, energy density 5 J/cm²). On the 7th day after surgery, animals of all groups were euthanized. Studies of intercellular mediators in blood serum were performed using commercial ELISA kits. Histological analysis of wound samples was performed.

Research results. On day 7 of the experiment, animals with wound defects subjected to photobiomodulation therapy exhibited a decrease in serum levels of interferon- γ and interleukin-6 compared to the control group. Under the influence of photobiomodulation therapy, the concentrations of interleukin-4 and tumor necrosis factor- α in the blood serum of animals in the experimental group increased compared with those of rats with wounds without photobiomodulation therapy. Semi-quantitative analysis revealed a significantly higher number of newly formed collagen fibers in the granulation tissue of experimental group animals' wounds, which may reflect an increase in the synthetic function of fibroblasts.

Conclusion. The use of photobiomodulation therapy allows for the correction of disorders of the reparative processes of wounds.

Key words: photobiomodulation therapy, reparative processes, chronic wounds, cytokines, growth factors.

Сергій ПАВЛОВ

доктор біологічних наук, професор, головний науковий співробітник кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022 (psb@ua.fm)

ORCID: 0000-0002-3952-1511

SCOPUS: 7103366117

Наталія БАБЕНКО

доктор філософії в галузі біологічних наук, провідний науковий співробітник кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022 (natali_babenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3117-8146

SCOPUS: 55801819600

Марина КУМЕЧКО

науковий співробітник кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022 (cndl@med.edu.ua)

ORCID: 000-0002-9153-2461

SCOPUS: 55953490500

Ольга ЛІТВІНОВА

доктор філософії в галузі біологічних наук, провідний науковий співробітник кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022 (o-b-l@i.ua)

ORCID: 0000-0002-4558-6979

SCOPUS: 57202621326

Владислав БЕРЕЗНЯКОВ

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб та сімейної медицини, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Кирпичова, 2, м. Харків, Україна, 61002; доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, Харків, Україна, 61022 (nortaril@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7818-4864

SCOPUS: 57283619700

Бібліографічний опис статті: Павлов С., Бабенко Н., Кумечко М., Літвінова О., Березняков В. (2025). Експериментальне дослідження впливу фотобіомодуляції на загоєння ран: роль цитокінів та факторів росту. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 69–77, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-69>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЇ НА ЗАГОСННЯ РАН: РІЛЬ ЦИТОКІНІВ ТА ФАКТОРІВ РОСТУ

Актуальність. Хронічні рани характеризуються порушеннями міжклітинних і клітинно-матриксних взаємодій, а також змінами динаміки регуляторних цитокінів. Однією з інноваційних стратегій загоєння ран є застосування фотобіомодуляційної терапії. Фотобіомодуляційна терапія може бути інструментом оптимізації репаративного процесу, шляхом його корекції міжклітинними медіаторами.

Мета дослідження – вивчення ролі міжклітинних медіаторів (інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, інтерлейкіна-4, фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіна-10, інтерферону- γ та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору), які впливають на розвиток репаративних процесів хронічних ран, у використанні фотобіомодуляційної терапії.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження було проведено на 18 щурів, рандомізованих на інтактну, контрольну й експериментальну групи. Щурам контрольної та експериментальної груп моделювали трофічні рани. Ранові дефекти тварин експериментальної групи піддавали впливу фотобіомодуляційної терапії раз на добу протягом 5 днів (довжина хвилі 660 нм, потужність 50 мВт, щільність енергії 5 Дж/см²). На 7-му добу після операції тварин усіх груп піддавали евтаназії. Дослідження міжклітинних медіаторів у сироватці крові проводили за допомогою комерційних наборів методом ІФА. Виконали гістологічний аналіз зразків ран.

Результати дослідження. У тварин, ранові дефекти яких піддавалися фотобіомодуляційній терапії, на 7-му добу експерименту спостерігали зменшення сироваткових рівнів інтерферону- γ та інтерлейкіна-6 порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи. Під впливом фотобіомодуляційної терапії концентрації інтерлейкіна-4 та фактору некрозу пухлин- α у сироватці крові тварин експериментальної групи збільшилися порівняно з показниками щурів з ранами без фотобіомодуляційної терапії. Напівкількісний аналіз виявив достовірно більшу кількість новоутворених колагенових волокон у грануляційній тканині ран тварин експериментальної групи, що може відображати підвищення синтетичної функції фібробластів.

Висновок. Використання фотобіомодуляційної терапії дає змогу коригувати порушення репаративних процесів ран.

Ключові слова: фотобіомодуляційна терапія, репаративні процеси, хронічні рани, цитокіни, фактори росту.

Introduction. Actuality. Chronic wounds are a problem both clinically, economically, and socially. Chronic wound care costs between 2 and 5% of total health care expenditure in Europe and Australia (Graves et al., 2022). Diabetic ulcers are the main cause of amputation in 47,6% of cases (Wolny et al., 2024). The most significant factors affecting healing outcomes are infections, hormonal and dietary disorders, hyperglycemia, stress, and others (Litvinova et al., 2025; Seliukova et al., 2025). Chronic wounds are characterized by failure of inflammation resolution (Wang et al., 2022). Intercellular and cell-matrix interactions, as well as the dynamics of regulatory cytokines, are disrupted. Cytokines are promising therapeutic targets because they regulate all stages of wound healing. Interleukins such as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) promote leukocyte recruitment and removal of dead cells at the initial stage of inflammation, while transforming growth factor- β (TGF- β), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-13 (IL-13) suppress inflammation and stimulate fibroblast proliferation by triggering extracellular matrix deposition (Wong et al., 2025). Understanding the interactions of cytokines and their diverse cellular targets, as well as unlocking the potential of cytokine therapy, may significantly improve the quality of care for patients with chronic wounds.

Methods of influence on reparative processes are being improved. Along with the use of herbal medicines (Pin-yazhko et al., 2025), nanotechnology, stem cells, physical methods, etc., are used in the treatment of wounds (Babenko et al., 2023). However, there are complexities and limitations in using these methods. For example, the low effectiveness of pharmacological stimulation of reparative regeneration, especially in wound treatment. This is because the cellular and molecular mechanisms underlying tissue repair are poorly understood. There are problems with drug delivery to the wound and with the limitations and reproducibility of existing preclinical models. With the increasing levels of antimicrobial resistance, there are fewer treatments available, so the search for new approaches to address this problem continues. One innovative strategy for wound healing is the use of photobiomodulation (PBM) therapy. PBM is the process of exposing tissues to low-intensity light to induce physiological responses (Frankowski et al., 2025). PBM therapy is non-invasive and cost-effective. Exposure to PBM of appropriate wavelength and certain parameters reduces inflammation, accelerates cell proliferation and extracellular matrix deposition, and improves tissue repair (Mgwenya et al., 2025). Various molecular targets and signaling pathways have been identified in investigating the mechanisms of action of PBM on biological tissues:

intracellular mitochondria (cytochrome C oxidase), cell membrane (photosensitive transporters and receptors like TRPV1, opsin 2–4), and extracellular milieu (latent TGF- β 1 activation) (Varsani et al., 2024).

A picture of the wound can be obtained by assessing both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (Kim et al., 2024). PBM therapy can be a tool for optimizing the reparative process by correcting it with intercellular mediators (Pavlov et al., 2022). A complete understanding of the pathophysiologic mechanisms at the cellular and molecular levels is needed. Also, it is necessary to reach a consensus on the applied parameters of PBM therapy, taking into account the “dose-effect” of laser radiation.

The aim of the study – to study the role of intercellular mediators (interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), interferon- γ (IFN- γ), and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) influencing the development of reparative processes of chronic wounds using PBM therapy.

Materials and research methods. *Animals.* In this study, 18 rats weighing 200–220 g, 8–9 months of age, from the Vivarium of Kharkiv National Medical University, were used. The study was planned and conducted consistently: “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes” of 18.03.1986, as amended on 02.12.2005; “Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes” of 22.09.2010; “General Ethical Principles for Animal Experiments” adopted by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013). The experiment was approved by the Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University, Ukraine (Protocol № 17, dated March 6, 2024). All animals used in this study were kept in individual cages under standard vivarium conditions (temperature of 22 ± 2 °C and light/dark cycle of 12 h) and had free access to food and water. Rats were randomized into three groups (six rats in each). The first group (Int) represented intact animals. The rats of the control (Con) and experimental (Exp) groups were modeled with chronic wounds. For surgery, rats were given an anesthetic injection dose of zoletil solution (tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride, Virbac, France) at a rate of 10 mg/kg body weight. The back skin of the animals was depilated. Chronic wounds with the reproduction of hypoxic conditions and microcirculation disturbance were formed as a result of the surgical removal of skin layers in the animal (fig. 1). The wound was a 2-cm-diameter circle (Pavlov et al., 2024).



Fig. 1. The induced wound

PBM therapy. Wound defects of the experimental group animals were exposed to PBM therapy once a day for 5 days. The first application was performed the next day after wound modeling. The laser device Lika-therapist M (Cherkasy, Ukraine) was used with a 660 nm wavelength, 50 mW energy power, and 5 J/cm² energy density. The laser tip was held perpendicular to the irradiated surface to illuminate the entire wound area. The wounds of the animals in the control group were treated with a sham. Blood samples were collected from the heart on day 7 after surgery and centrifuged to obtain serum. Intercellular mediators were assayed using commercial ELISA kits according to the manufacturer's instructions. GM-CSF concentration was determined using an ELISA kit (eBioscience, USA; Catalog № BMS283INSTCE). The levels of IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, IFN- γ , and TNF- α were determined using the ELISA kits (Vector-Best, Ukraine): IL-1 β (Catalog № A-8766), IL-6 (Catalog № A-8768), IL-4 (Catalog № A-8754), IL-10 (Catalog № A-8774), IFN- γ (Catalog № A-8752), and TNF- α (Catalog № A-8756).

Histological Analysis. A biopsy was taken for histopathologic analysis covering the entire wound, including the margins. Standard methods were used to prepare histological specimens, stained with hematoxylin-eosin and van Gieson's picrofuchsin. A Primo Star light microscope (Zeiss, Germany) and a Microocular digital camera were used for the study. Histological parameters and structures, including the degree of re-epithelialization, the number of polymorphonuclear leukocytes (PMNLs), fibroblasts, newly formed vessels, and collagen fibers, were evaluated using a semi-quantitative method, with a scale of 0, 1, 2, 3, and 4 (Gal et al., 2008).

Statistical Analysis. Statistical analysis was performed using Statistica 12.0 software (StatSoft, USA). After checking normality and homoscedasticity of data using Shapiro-Wilk's and Levene's tests, the effect of

PBM on selected parameters was analyzed using one-factor analysis of variance (ANOVA) or nonparametric Kruskal – Wallis analysis. Accordingly, significant differences between the groups were assessed using the Tukey test or the Mann – Whitney test. The data are presented as mean $\pm$ standard error (SE) or median and interquartile range (Me; Q25 – Q75). The significance level for all tests was set at $p < 0,05$. Histograms were created in the GraphPad Prism 9 program (GraphPad Software, USA).

Research results and their discussion. The results of our study showed that on day 7 of the experiment under the influence of PBM therapy, the levels of IFN- γ and IL-6 in animal serum of the experimental group decreased by 1,46 times ($p = 0,000605$) and 1,26 times ($p = 0,000179$), respectively, compared with those of rats with wounds without PBM therapy (table 1). At the same time, the levels of these cytokines in the control group were elevated compared to intact animals by 1,22-fold ($p = 0,030611$) and 1,34-fold ($p = 0,000178$), respectively. The concentrations of IL-4 and TNF- α in the blood serum of animals whose wound defects were subjected to PBM therapy increased by 1,87 times ($p = 0,000299$) and 1,77 times ($p = 0,001781$), respectively, compared to the same indicators of the control group. At the same time, there was an increase in serum levels of IL-4 and TNF- α in the experimental group rats compared to intact animals by 2,74 times ($p = 0,000179$) and 2,09 times ($p = 0,000451$), respectively (table).

Microscopic examination of wound samples showed signs of the beginning of the re-epithelialization process in all animals. The epidermis at the wound edges was thickened due to the proliferation of cells in the basal layer. A layer of poorly differentiated, flattened keratinocytes was located at the wound edges, sprouting between the surface of the granulation tissue and the scab. The wound cavities in rats of both groups were filled with young granulation tissue with a large number of fibroblasts and newly formed capillaries. A significant amount of PMNL indicated the continuation of the inflammatory phase. Semi-quantitative analysis showed a significantly higher number of newly formed collagen fibers in the granulation tissue of wounds of animals of the experimental group ($p < 0,05$), which may reflect an increase in the synthetic function of fibroblasts (fig. 2).

PBM has an immunomodulatory effect (Al Balah et al., 2025). PBM therapy is also known to alter enzyme activation and cell cycle progression, thereby affecting redox-sensitive cellular transcription factors (Karkada et al., 2022). Under the influence of PBM, morphological, molecular, and biochemical changes occur within the cell. This has a reparative effect and regulates proteins associated with cell death, thereby modulating apoptosis pathways (Faria et al., 2020).

Table

Changing the levels of the studied indicators in animal serum

Group	Indicators						
	IL-1b, pg/ml	IFN- γ , pg/ml	IL-6, pg/ml	GM-CSF, pg/ml	IL-10, pg/ml	IL-4, pg/ml	TNF- α , pg/ml
Int	2,515 $\pm$ 0,079	127,292 $\pm$ 5,257	4,920 $\pm$ 0,102	1,826 $\pm$ 0,062	217,607 $\pm$ 24,743	2,030 $\pm$ 0,401	1,911 $\pm$ 0,144
Con	3,405 $\pm$ 0,554	155,208 $\pm$ 9,574*	6,600 $\pm$ 0,172*	0,788 $\pm$ 0,286*	204,986 $\pm$ 15,795	2,982 $\pm$ 0,397	2,257 $\pm$ 0,465
Exp	3,103 $\pm$ 0,070	106,667 $\pm$ 4,910#	5,254 $\pm$ 0,069#	1,370 $\pm$ 0,018	260,567 $\pm$ 5,128	5,571 $\pm$ 0,065#*	3,987 $\pm$ 0,063#*

Differences are significant in comparison with the intact group (*) and with the control group (#), ($p < 0,05$); Int – intact group, Con – control group, Exp – experimental group; ($n = 6$).

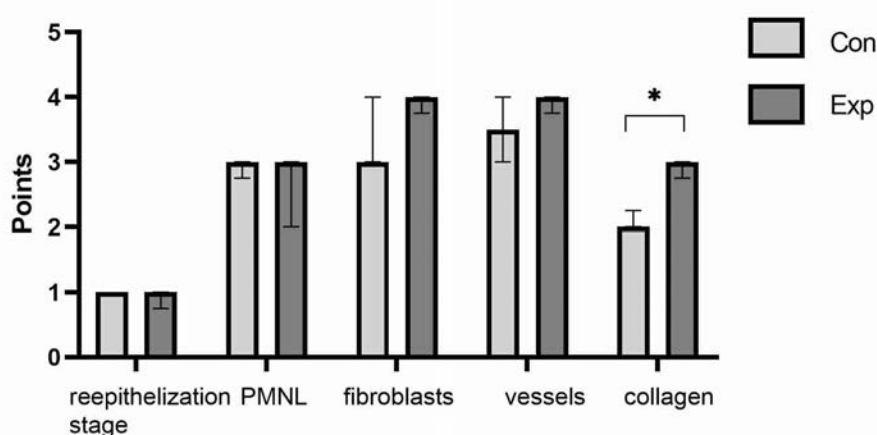


Fig. 2. Results of semi-quantitative histologic analysis; Con – control group, Exp – experimental group; differences are significant relative to the control group (*), ($p < 0,05$); bars and error bars represent median values and interquartile range for each indicator ($n = 6$)

It is well established that in pro-inflammatory conditions, PBM can lead to a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 (Al Balah et al., 2025). In our study, exposure to PBM therapy resulted in decreased IFN- γ levels, confirming the creation of an immune environment that is prone to the development of non-polarizing M2 macrophages (Peña et al., 2025). IFN- γ in the proliferation phase has also been shown to contribute significantly to wound strength and suppression of inflammation (Kanno et al., 2019).

IL-6 levels were decreased in the experimental group under the influence of PBM. It is well established that IL-6 plays a dual role, both as a promoter of the initial inflammatory response and as a mediator of the subsequent healing process (Jiang et al., 2022). IL-6 promotes angiogenesis, re-epithelialization, and granulation tissue formation (Mahmoud et al., 2024). According to the literature, PBM treatment was accompanied by a decrease

in IL-6 levels in the blood of animals with skin flaps (Pinto et al., 2025).

In our study, TNF- α levels were increased in the serum of rats with wounds exposed to PBM therapy. TNF- α is known to enhance the proliferation and migration of keratinocytes and fibroblasts and is essential for re-epithelialization. But excessive levels of TNF- α can lead to persistent inflammation (Mahmoud et al., 2024). The histologic analysis performed in our study showed no effect of PBM on the number of PMNL. The balance of indicators seems to play a more important role in inflammation than changes in these indicator levels. In our previous work on the effects of PBM therapy at a lower energy density (1 J/cm²), TNF- α serum levels were reduced; however, IL-1 β levels, similar to those in this study, did not change (Pavlov et al., 2020).

In our study, exposure to PBM did not affect the GM-CSF levels in the animals' serum in the experimental group compared to those of animals in the control

group. GM-CSF can stimulate inflammatory responses by activating macrophages during wound healing (Kinali et al., 2024). GM-CSF acts in an autocrine manner by enhancing epidermal proliferation. GM-CSF deficiency leads to impaired production of vascular collagen matrix (Vaidyanathan, 2021).

Anti-inflammatory cytokines counteract the activity of pro-inflammatory cytokines because they inhibit the recruitment of inflammatory mediators to reduce inflammation. Thus, IL-10 is often considered the dominant anti-inflammatory and anti-fibrotic player in active inflammation and wound healing (Steen et al., 2020). In our work, the concentration of this cytokine tended to increase in the experimental group animals' serum.

IL-4 and IL-13 suppress inflammation and stimulate fibroblast proliferation to initiate extracellular matrix deposition (Wong et al., 2025). But overactive expression of IL-4 and IL-13 contributes to the onset and persistence of fibrotic skin disease (Nguyen et al., 2020). In our study, IL-4 levels were elevated in the experimental group. Histologic evaluation showed an increase in collagen in the wound samples of animals whose wound defects were exposed to PBM therapy. According to the literature, exposure to PBM therapy did not alter IL-4 levels during skin graft integration in rats (Castro et al., 2020).

According to the literature, PBM therapy increased wound strength on day 7 of wound healing. Exposure to PBM enhanced granulation tissue formation and angiogenesis during the inflammatory and proliferative phases of wound healing (Bagheri et al., 2020).

However, the variation in the applied parameters of PBM therapy reported in the literature limits the generalizability, repeatability, and clinical interpretation of the results.

Conclusions

1. The role of expression of intercellular mediators IL-1 β , IL-6, IL-4, TNF- α , IL-10, IFN- γ , and GM-CSF in the development of chronic wound repair processes using PBM therapy was shown in a model of chronic wound at the inflammation to the proliferation transition stage.

2. It has been shown that the use of PBM therapy can correct wound reparative disorders. Thus, there is a decrease in IFN- γ and IL-6 levels and an increase in TNF- α and IL-4 levels compared to similar indicators of control group animals at the parameters of PBM therapy: wavelength 660 nm, energy density 5 J/cm², power 50 mW.

3. Histological analysis confirms more intense fibrillogenic in wound samples from the group of animals treated with PBM therapy compared to wound samples from the control group.

4. It is necessary to continue researching the effect of PBM therapy on the wound process, paying attention to both cellular and molecular mechanisms of wound healing and optimization of laser radiation parameters.

Funding information. The study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget, state registration number 0124U000579 (2024–2026).

BIBLIOGRAPHY

- Al Balah O. F., Rafie M., Osama A. R. Immunomodulatory effects of photobiomodulation: a comprehensive review. *Lasers in medical science*. 2025. Vol. 40. № 1. P. 187. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04417-8>.
- Babenko N. M., Litvinova O. B., Pavlov S. B., Kumechko M. V., Komarchuk V. V. Problems of healing chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023. Vol. 3. P. 66–70. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(58\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.10).
- Bagheri M., Mostafavinia A., Abdollahifar M. A., Amini A., Ghoreishi S. K., Chien S., et al. Combined effects of metformin and photobiomodulation improve the proliferation phase of wound healing in type 2 diabetic rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2020. Vol. № 123. P. 109776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109776>.
- Castro T. N. S., Martignago C. C. S., Assis L., de Alexandria F. E. D., Rocha J. C. T., Parizotto N. A., et al. Effects of photobiomodulation therapy in the integration of skin graft in rats. *Lasers in medical science*. 2020. Vol. 35. № 4. P. 939–947. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02909-y>.
- Faria, L. V., Andrade, I. N., Dos Anjos, L. M. J., de Paula, M. V. Q., de Souza da Fonseca, A., de Paoli, F. Photobiomodulation can prevent apoptosis in cells from mouse periodontal ligament. *Lasers in medical science*. 2020. Vol. 35. № 8. P. 1841–1848. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03044-9>.
- Frankowski, D. W., Ferrucci, L., Arany, P. R., Bowers, D., Eells, J. T., Gonzalez-Lima, F., et al. Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. *GeroScience*. 2025. Vol. 47. № 3. P. 2777–2789. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01505-z>.
- Gal P., Kilik R., Mokry M., Vidinsky B., Vasilenko T., Mozes S., et al. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid-treated and diabetic rats: standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessments. *Veterinárni medicína*. 2008. Vol. 53. № 12. P. 652–659. <https://doi.org/10.17221/1973-VETMED>.
- Graves N., Phillips C. J., Harding K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. *The British journal of dermatology*. 2022. Vol. 187. № 2. P. 141–148. <https://doi.org/10.1111/bjd.20692>.
- Jiang X., Yao Z., Wang K., Lou L., Xue K., Chen J., et al. MDL-800, the SIRT6 Activator, Suppresses Inflammation via the NF- κ B Pathway and Promotes Angiogenesis to Accelerate Cutaneous Wound Healing in Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 1619651. <https://doi.org/10.1155/2022/1619651>.

- Kanno E., Tanno H., Masaki A., Sasaki A., Sato N., Goto M., et al. Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. № 22. P. 5657. <https://doi.org/10.3390/ijms20225657>.
- Karkada, G., Maiya, G. A., Arany, P., Rao, M., Adiga, S., Kamath, S. U. Effect of Photobiomodulation Therapy on Oxidative Stress Markers in Healing Dynamics of Diabetic Neuropathic Wounds in Wistar Rats. *Cell biochemistry and biophysics*. 2022. Vol. 80. № 1. P. 151–160. <https://doi.org/10.1007/s12013-021-01021-9>.
- Kim S., Park J., Choi Y., Jeon H., Lim N. Investigating the Relevance of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element-Binding Protein to the Wound Healing Process: An In Vivo Study Using Photobiomodulation Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25. № 9. P. 4838. <https://doi.org/10.3390/ijms25094838>.
- Kinali H., Kalaycioglu G. D., Boyacioglu O., Korkusuz P., Aydogan N., Vargel I. Clinic-oriented injectable smart material for the treatment of diabetic wounds: Coordinating the release of GM-CSF and VEGF. *International journal of biological macromolecules*. 2024. Vol. 276. Pt. 1. P. 133661. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133661>.
- Litvinova O., Kumetchko M., Pavlov S., Babenko N., Kolisnyk I. Problems of healing soft tissue injuries. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13. № 1. P. 1–13. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):1-13).
- Mahmoud N. N., Hamad K., Al Shibitini A., Juma S., Sharifi S., Gould L., et al. Investigating Inflammatory Markers in Wound Healing: Understanding Implications and Identifying Artifacts. *ACS pharmacology & translational science*. 2024. Vol. 7. № 1. P. 18–27. <https://doi.org/10.1021/acspsci.3c00336>.
- Mgwenya T. N., Abrahamse H., Hourel N. N. Photobiomodulation studies on diabetic wound healing: An insight into the inflammatory pathway in diabetic wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2025. Vol. 33. № 1. P. e13239. <https://doi.org/10.1111/wrr.13239>.
- Nguyen J. K., Austin E., Huang A., Mamalis A., Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Archives of dermatological research*. 2020. Vol. 312. № 2. P. 81–92. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01972-3>.
- Pavlov S. B., Babenko N. M., Kumetchko M. V., Litvinova O. B., Semko N. G., Mikhaylusov R. N. The influence of photobiomodulation therapy on chronic wound healing. *Romanian reports in physics*. 2020. Vol. 72. P. 609.
- Pavlov S., Babenko N., Kumetchko M., Litvinova O., Mikhaylusov, R. Features of metabolism in chronic wound remodelling. *Scripta Medica*. 2024. Vol. 55. № 1. P. 53–61. <https://doi.org/10.5937/scriptamed55-48179>.
- Pavlov S., Babenko N., Kumetchko M., Litvinova O., Valilshchikov M. Features of cellular and molecular mechanisms of regulation of reparative processes in chronic wounds using photobiomodulation therapy. *Folia medica*. 2022. Vol. 64. № 2. P. 260–266. <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e61539>.
- Peña L. T., Escolar-Peña A., Solera R. A., Martínez L. S. Z., Castro O. G., Cerezo C. T., et al. Systemic immune response alteration in patients with severe pressure ulcers. *Scientific reports*. 2025. Vol. 15. № 1. P. 19579. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04710-0>.
- de Pinto E. A. F. B., Chang A. J. B. A., Silva D. R., Marcos R. L., de Oliveira A. P. L., Junior J. A. S., et al. Photobiomodulation Therapy Reduces Inflammation and Improves Skin Flap Survival in Animal Model. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2025. Vol. 37. № 4. P. 178–186. <https://doi.org/10.9734/jammr/2025/v37i45791>.
- Steen E. H., Wang X., Balaji S., Butte M. J., Bollyky P. L., Keswani S. G. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in wound care*. 2020. Vol. 9. № 4. P. 184–198. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1032>.
- Vaidyanathan L. Growth Factors in Wound Healing – A Review. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2021. Vol. 14. № 3. <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2249>.
- Varsani, R., Oliveira, V., Crespo Mosca, R., Amin, M., Khan, M., Rawat, et al. Rationale for Discrete Light Treatment Approaches in Wound Care. *Pearls in Biological and Molecular Tissue Repair Pathways* / Eds. P. A. Everts, R. W. Alexander. IntechOpen, 2024. P. 129–160. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005617>.
- Wang X. H., Guo W., Qiu W., Ao L. Q., Yao M. W., Xing W., et al. Fibroblast-like cells Promote Wound Healing via PD-L1-mediated Inflammation Resolution. *International journal of biological sciences*. 2022. Vol. 18. № 11. P. 4388–4399. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69890>.
- Wolny D., Štěpánek L., Horáková D., Thomas J., Zapletalová J., Patel M. S. Risk Factors for Non-Healing Wounds-A Single-Centre Study. *Journal of clinical medicine*. 2024. Vol. 13. № 4. P. 1003. <https://doi.org/10.3390/jcm13041003>.
- Wong R. S. Y., Tan T., Pang A. S. R., Srinivasan D. K. The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Exploration of Immunology*. 2025. Vol. 5. P. 1003183. <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003183>.
- Піняжко О., Гаврилюк І., Антонів О., Степанюк Н., Семененко С. Застосування олії насіння льону для загоювання ран білих щурів: ефективність та гематологічний профіль. *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 1. С. 46–54. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-1-46>.
- Селюкова Н., Хорошун Е., Макаров В., Негодуйко В., Гуменюк К., Бойко М. та ін. Синдром поліорганної дисфункції та ендокринна система у чоловіків комбатантів (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2025. Т. 82. № 1. С. 58–66. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.1.07>.

REFERENCES

- Al Balah, O.F., Rafie, M., & Osama, A.R. (2025). Immunomodulatory effects of photobiomodulation: a comprehensive review. *Lasers in medical science*, 40 (1), 187. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04417-8>.
- Babenko, N.M., Litvinova, O.B., Pavlov, S.B., Kumechko, M.V., & Komarchuk, V.V. (2023). Problems of healing chronic wounds. *Modern Medical Technology*, 3, 66–70. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(58\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.10).

Bagheri, M., Mostafavinia, A., Abdollahifar, M.A., Amini, A., Ghoreishi, S.K., Chien, S., Hamblin, M.R., Bayat, S., & Bayat, M. (2020). Combined effects of metformin and photobiomodulation improve the proliferation phase of wound healing in type 2 diabetic rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 123, 109776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109776>.

Castro, T.N.S., Martignago, C.C.S., Assis, L., de Alexandria, F.E.D., Rocha, J.C.T., Parizotto, N.A., & Tim, C.R. (2020). Effects of photobiomodulation therapy in the integration of skin graft in rats. *Lasers in medical science*, 35 (4), 939–947. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02909-y>.

Faria, L.V., Andrade, I.N., Dos Anjos, L.M.J., de Paula, M.V.Q., de Souza da Fonseca, A., & de Paoli, F. (2020). Photobiomodulation can prevent apoptosis in cells from mouse periodontal ligament. *Lasers in medical science*, 35 (8), 1841–1848. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03044-9>.

Frankowski, D.W., Ferrucci, L., Arany, P.R., Bowers, D., Eells, J.T., Gonzalez-Lima, F., Lohr, N.L., Quirk, B.J., Whelan, H.T., & Lakatta, E.G. (2025). Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. *GeroScience*, 47 (3), 2777–2789. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01505-z>.

Gal, P., Kilik, R., Mokry, M., Vidinsky, B., Vasilenko, T., Mozes, S., Bobrov, N., Tomori, Z., Bober, J., & Lenhardt, L. (2008). Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid-treated and diabetic rats: standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessments. *Veterinárni medicína*, 53 (12), 652–659. <https://doi.org/10.17221/1973-VETMED>.

Graves, N., Phillips, C.J., & Harding, K. (2022). A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds. *The British journal of dermatology*, 187 (2), 141–148. <https://doi.org/10.1111/bjd.20692>.

Jiang, X., Yao, Z., Wang, K., Lou, L., Xue, K., Chen, J., Zhang, G., Zhang, Y., Du, J., Lin, C., & Xiao, J. (2022). MDL-800, the SIRT6 Activator, Suppresses Inflammation via the NF- κ B Pathway and Promotes Angiogenesis to Accelerate Cutaneous Wound Healing in Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 1619651. <https://doi.org/10.1155/2022/1619651>.

Kanno, E., Tanno, H., Masaki, A., Sasaki, A., Sato, N., Goto, M., Shisai, M., Yamaguchi, K., Takagi, N., Shoji, M., Kitai, Y., Sato, K., Kasamatsu, J., Ishii, K., Miyasaka, T., Kawakami, K., Imai, Y., Iwakura, Y., Maruyama, R., ... Kawakami, K. (2019). Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (22), 5657. <https://doi.org/10.3390/ijms20225657>.

Karkada, G., Maiya, G.A., Arany, P., Rao, M., Adiga, S., & Kamath, S.U. (2022). Effect of Photobiomodulation Therapy on Oxidative Stress Markers in Healing Dynamics of Diabetic Neuropathic Wounds in Wistar Rats. *Cell biochemistry and biophysics*, 80 (1), 151–160. <https://doi.org/10.1007/s12013-021-01021-9>.

Kim, S., Park, J., Choi, Y., Jeon, H., & Lim, N. (2024). Investigating the Relevance of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element-Binding Protein to the Wound Healing Process: An In Vivo Study Using Photobiomodulation Treatment. *International journal of molecular sciences*, 25 (9), 4838. <https://doi.org/10.3390/ijms25094838>.

Kinali, H., Kalaycioglu, G. D., Boyacioglu, O., Korkusuz, P., Aydogan, N., & Vargel, I. (2024). Clinic-oriented injectable smart material for the treatment of diabetic wounds: Coordinating the release of GM-CSF and VEGF. *International journal of biological macromolecules*, 276 (Pt. 1), 133661. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133661>.

Litvinova, O., Kumetchko, M., Pavlov, S., Babenko, N., & Kolisnyk, I. (2025). Problems of healing soft tissue injuries. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13 (1), 1–13. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):1-13).

Mahmoud, N.N., Hamad, K., Al Shbitini, A., Juma, S., Sharifi, S., Gould, L., & Mahmoudi, M. (2024). Investigating Inflammatory Markers in Wound Healing: Understanding Implications and Identifying Artifacts. *ACS pharmacology & translational science*, 7 (1), 18–27. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00336>.

Mgwenya, T.N., Abrahamse, H., & Houreld, N.N. (2025). Photobiomodulation studies on diabetic wound healing: An insight into the inflammatory pathway in diabetic wound healing. *Wound repair and regeneration*, 33 (1), e13239. <https://doi.org/10.1111/wrr.13239>.

Nguyen, J.K., Austin, E., Huang, A., Mamalis, A., & Jagdeo, J. (2020). The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Archives of dermatological research*, 312 (2), 81–92. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01972-3>.

Pavlov, S.B., Babenko, N.M., Kumetchko, M.V., Litvinova, O.B., Semko, N.G., & Mikhaylusov, R.N. (2020). The influence of photobiomodulation therapy on chronic wound healing. *Romanian reports in physics*, 72, 609.

Pavlov, S., Babenko, N., Kumetchko, M., Litvinova, O., & Mikhaylusov, R. (2024). Features of metabolism in chronic wound remodelling. *Scripta Medica*, 55 (1), 53–61. <https://doi.org/10.5937/scriptamed55-48179>.

Pavlov, S., Babenko, N., Kumetchko, M., Litvinova, O., & Valilshchikov, M. (2022). Features of cellular and molecular mechanisms of regulation of reparative processes in chronic wounds using photobiomodulation therapy. *Folia medica*, 64 (2), 260–266. <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e61539>.

Peña, L.T., Escolar-Peña, A., Solera, R.A., Martínez, L.S.Z., Castro, O.G., Cerezo, C.T., Escribese, M.M., López, J.B., Pérez, T.C., Heredero, X.S., López-Rodríguez, J.C., & Martínez, P.F. (2025). Systemic immune response alteration in patients with severe pressure ulcers. *Scientific reports*, 15 (1), 19579. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04710-0>.

Pinto, E.A.F. de B., Chang, A.J.B.A., Silva, D.R., Marcos, R.L., Oliveira, A.P.L. de, Junior, J.A.S., & Zamuner, S.R. (2025). Photobiomodulation Therapy Reduces Inflammation and Improves Skin Flap Survival in Animal Model. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 37 (4), 178–186. <https://doi.org/10.9734/jammr/2025/v37i45791>.

Pinyazhko, O., Havrylyuk, I., Antoniv, O., Stepaniuk, N., & Semenenko, S. (2025). Flaxseed oil application for wound healing in white rats: efficacy and hematological profile. *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 46–54. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-1-46> [in Ukrainian].

Seliukova, N., Khoroshun, E., Makarov, V., Nehoduiko, V., Gumeniuk, K., Boyko, M., & Misiura, K. (2025). Multiple organ failure/dysfunction syndrome and endocrine system in men-combatants. *Problems of endocrine pathology*, 82 (1), 58–66. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.1.07> [in Ukrainian].

Steen, E.H., Wang, X., Balaji, S., Butte, M.J., Bollyky, P.L., & Keswani, S.G. (2020). The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in wound care*, 9 (4), 184–198. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1032>.

Vaidyanathan, L. (2021). Growth Factors in Wound Healing – A Review. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 14 (3). <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2249>.

Varsani, R., Oliveira, V., Crespo Mosca, R., Amin, M., Khan, M., Rawat, N., Kaj, J., & Arany, P. (2024). Rationale for Discrete Light Treatment Approaches in Wound Care. In P.A. Everts, & R.W. Alexander (Eds.), *Pearls in Biological and Molecular Tissue Repair Pathways* (pp. 129–160). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005617>.

Wang, X.H., Guo, W., Qiu, W., Ao, L. Q., Yao, M.W., Xing, W., Yu, Y., Chen, Q., Wu, X.F., Li, Z., Hu, X.T., & Xu, X. (2022). Fibroblast-like cells Promote Wound Healing via PD-L1-mediated Inflammation Resolution. *International journal of biological sciences*, 18 (11), 4388–4399. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69890>.

Wolny, D., Štěpánek, L., Horáková, D., Thomas, J., Zapletalová, J., & Patel, M.S. (2024). Risk Factors for Non-Healing Wounds-A Single-Centre Study. *Journal of clinical medicine*, 13 (4), 1003. <https://doi.org/10.3390/jcm13041003>.

Wong, R.S.Y., Tan, T., Pang, A.S.R., & Srinivasan, D.K. (2025). The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Exploration of Immunology*, 5, 1003183. <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003183>.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2025

Стаття прийнята до друку 19.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interest: There is no conflict of interest related to this research study.

Authors' contribution:

Pavlov S. – research design, editing the article, final approval of the article;

Babenko N. – research concept and design, material collection, writing the article, final approval of the article;

Kumetchko M. – material collection, analyzing the data obtained and their statistical processing, writing an article;

Litvinova O. – conducting histological studies, writing the article, final approval of the article;

Berezyakov V. – material processing, research methods, editing the article.

Email address for correspondence with authors: cncl@med.edu.ua

UDC 616.1-084:614.44:61-057.1

Ebrahim JAFARZADEH SHEIKH

MD, Resident Physician at Saint Mary of Nazareth Family Medicine Residency Program, 2233 W Division Street, Chicago, IL 60601, USA (ejafarzadehsheikh@primehealthcare.com)

ORCID: 0009-0004-8010-9301

Inna BYELOUSOVA

PhD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology, Kyiv Medical University, Boryspilska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (bi-med@ukr.net)

ORCID: 0009-0009-6783-3537

To cite this article: Jafarzadeh Sheikh E., Byelousova I. (2025). Vyrishennia problem sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan u systemi pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy: ohliad profilaktychnykh stratehii, zasnovanykh na dokazovykh danykh [Addressing cardiovascular disease in primary care: a review of evidence-based preventive strategies]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 78–87, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-78>

ADDRESSING CARDIOVASCULAR DISEASE IN PRIMARY CARE: A REVIEW OF EVIDENCE-BASED PREVENTIVE STRATEGIES

Actuality. Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of premature mortality and disability worldwide, especially in resource-limited settings where the growing prevalence of modifiable risk factors is not matched by effective outpatient prevention. In this context, the role of primary care as a frontline for early intervention and sustained risk reduction is becoming increasingly critical.

The aim of this study is to provide a comprehensive evaluation of the effectiveness and reproducibility of modern strategies for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) within primary care, based on evidence-based data.

Material and methods. This article combines a systematic review of international clinical guidelines and scientific literature from 2019 to 2024, as well as a pilot observational study conducted at an outpatient center in the United States. The study involved 150 patients aged 40–65 years identified as having high cardiovascular risk. Data collection included medical record analysis, structured questionnaires (PAM-13), and evaluation of clinical pathways and care coordination practices. Descriptive statistics and implementation metrics were used to assess adherence to international standards.

Research results revealed a significant gap between clinical indications and the actual implementation of interventions: only 39% of eligible patients received statins, behavioral counseling was provided in 38% of cases, and a high level of self-efficacy (PAM-13 score ≥ 68) was observed in just 23% of participants. The main barriers identified were limited digital infrastructure, poor interdisciplinary coordination, and low patient motivation.

The study underscores the need for a systematically integrated model of CVD prevention in primary care, incorporating digital tools, task redistribution within the healthcare team, and personalized patient support. Study limitations include a selected patient population, a limited follow-up period, and geographic constraints, highlighting areas for future validation and research.

Conclusion. The findings highlight the need for a systematically integrated model of CVD prevention in primary care, incorporating digital tools, task redistribution within the healthcare team, and personalized patient support. Study limitations include a selected patient population, a limited follow-up period, and geographic constraints, highlighting areas for future validation and research.

Key words: cardiovascular disease prevention, primary care, evidence-based medicine, behavioral counseling, digital health technologies, patient adherence, multidisciplinary approach, PAM-13, SCORE2, integrated preventive care.

Ебрагім ДЖАФАРЗАДЕ ШЕЙХ

доктор медицини, лікар-резидент, програма резидентури сімейної медицини в лікарні Saint Mary of Nazareth, 2233 W Division str., Чикаго, Іллінойс, 60601, США (ejafarzadehsheikh@primehealthcare.com)

ORCID: 0009-0004-8010-9301

Інна БІЛОУСОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та дерматовенерології, Київський медичний університет, вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (bi-med@ukr.net)

ORCID: 0009-0009-6783-3537

Бібліографічний опис статті: Джафарзаде Шейх Е., Білоусова І. (2025). Вирішення проблем серцево-судинних захворювань у системі первинної медико-санітарної допомоги: огляд профілактичних стратегій, заснованих на доказових даних. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 78–87, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-78>

ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СИСТЕМІ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ: ОГЛЯД ПРОФІЛАКТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ, ЗАСНОВАНИХ НА ДОКАЗОВИХ ДАНИХ

Актуальність. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною передчасної смертності й інвалідності в усьому світі, особливо в умовах обмежених ресурсів, де зростання поширеності модифікованих факторів ризику не супроводжується ефективною амбулаторною профілактикою. У цьому контексті роль системи первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) як передової для раннього втручання та сталого зниження ризику стає все більш важливою.

Мета дослідження – комплексне оцінювання ефективності та відтворюваності сучасних стратегій профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у системі первинної медико-санітарної допомоги, на основі доказових даних.

Матеріал і методи. Ця робота включає систематичний огляд міжнародних клінічних рекомендацій і наукової літератури за 2019–2024 роки, а також пілотне спостережне дослідження в амбулаторному центрі США. У дослідженні взяли участь 150 пацієнтів віком 40–65 років, у яких визначили високий серцево-судинний ризик. Збір даних включав аналіз медичних записів, структуровані анкети (PAM-13) й оцінювання клінічних шляхів і практики координації медичної допомоги. Для оцінювання дотримання міжнародних стандартів використовувалися описова статистика та показники впровадження.

Результати дослідження. Виявлено розрив між клінічними показаннями та фактичною реалізацією втручань: лише 39% пацієнтів із показаннями отримували статини, поведінкове консультування проводилось у 38% випадків, високий рівень само-ефективності (PAM-13 ≥ 68 балів) продемонстрували лише 23% пацієнтів. Основними бар'єрами були: обмежена цифрова інфраструктура, слабка міждисциплінарна координація та низький рівень мотивації пацієнтів.

Висновок. Результати дослідження наголошують на необхідності переходу до системно інтегрованої моделі профілактики в первинній медико-санітарній допомозі, що включає цифрові інструменти, перерозподіл завдань усередині команди та персоналізований супровід пацієнтів. Обмеження дослідження пов'язані з вибірковою популяцією, обмеженням терміном спостереження та географічним охопленням, що визначає напрями для подальшої валідації результатів.

Ключові слова: профілактика серцево-судинних захворювань, первинна медико-санітарна допомога, доказова медицина, поведінкове консультування, цифрові технології в системі охорони здоров'я, прихильність до лікування, міждисциплінарний підхід, PAM-13, SCORE2, системне впровадження профілактики.

Introduction. Actuality. Cardiovascular diseases have consistently ranked among the leading causes of mortality and disability worldwide over the past several decades. Despite advances in modern medicine, including the development of pharmacotherapy, diagnostics, and high-tech interventions, the burden of CVD continues to grow, particularly in resource-limited countries, where the rising prevalence of risk factors is not offset by effective outpatient care.

The epidemiological transition to the dominance of chronic non-communicable diseases has revealed significant limitations of primary care, primarily in the areas of early detection, systemic monitoring, and the formation of commitment to preventive care. In the context of such challenges, it is primary care that is becoming the key tool for slowing the progression of pathophysiological processes, capable of influencing modifiable risk factors through screening, behavioral interventions and the organization of continuous monitoring.

Despite the existence of international guidelines and initiatives for standardization of preventive care (ESC, 2021; Arnett et al., 2019; WHO, 2018), there is a noticeable gap between universal strategies and real clinical practice. This is due to differences in the level of resource availability, human resources, digital maturity of systems, and organizational structure of primary care in different countries. The issue of interpretation and adaptation of international preventive care models to regional social and cultural contexts is becoming especially relevant.

In light of the global goal of reducing premature mortality from non-communicable diseases by one third by 2030, stated within the framework of the UN Sustainable Development Goals (WHO, 2016), there is an increasing need for a critical analysis of existing evidence-based approaches to the prevention of CVDs from the standpoint of their reproducibility, effectiveness, and applicability in resource-limited settings.

The aim of the study is to conduct a comprehensive analysis of modern models of CVD prevention at the primary care level, with an emphasis on their scientific validity, interdisciplinarity, and adaptive potential.

The hypothesis put forward is that the systemic integration of multi-level, evidence-based preventive care models into primary care practice contributes to a statistically significant reduction in cardiovascular risk in the population.

The scientific novelty of the work lies in the comparison of the normative bases of international strategies with the results of their implementation in regional healthcare systems. Special attention is given to the integration of digital tools, behavioral technologies, and team models of management into the daily practice of primary care. It allows identifying both effective elements that are consistently reproduced in different conditions and critical areas that require adaptation and refinement.

Materials and research methods. This study is based on a comprehensive methodology that combines a systematic review of scientific literature with a pilot empirical observation in a clinical practice setting. The theoretical component included an analysis of publications from 2019 to 2024 from international databases (PubMed, Scopus, Cochrane Library, ESC, AHA), focusing on clinical guidelines, systematic reviews, and randomized trials that met GRADE A – B criteria. Content analysis of international protocols (ESC Guidelines 2021, AHA 2019–2022) and national strategies (Canada, Israel, Finland, USA) enabled the comparison of feasibility, digital integration, and scale of CVD prevention programs in the primary care system.

The empirical part was carried out in 2024 at the St. Aurelia Primary Care Center (USA), which encompassed 150 patients aged 40–65 years who underwent medical screening as part of a national program. The methods included questionnaires (assessment of knowl-

edge, motivation, behavioral readiness), medical records analysis, and observation of patient care pathways. Particular attention was given to the use of the PAM-13 Self-Efficacy questionnaire (Mosen et al., 2021), as well as to comparing the practical implementation of preventive strategies with international standards set by the ESC and AHA. Statistical analysis was performed using SPSS v27.0.

Literature review

Amid the growing global epidemiological burden of chronic noncommunicable diseases, a top priority for healthcare systems remains the development and implementation the development and implementation of effective strategies for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) at the primary care level. Between 2020 and 2025, a strong consensus has emerged in international practice in favor of an integrated approach that involves not only clinical intervention, but also structural reforms in the organization of health services, digital transformation, and an emphasis on behavioral medicine.

One of the most large-scale and structured examples of modern preventive policy is the HEARTS in the Americas initiative, implemented under the auspices of the World Health Organization and the Pan American Health Organization (PAHO) (WHO, 2018). As of 2025, the program encompasses more than 6 000 primary care facilities in 33 countries and reaches approximately 39 million people. Its architecture is built on a modular framework, with each component aimed at eliminating core risk factors and optimizing the patient’s clinical route (fig. 1).

The six functional components of the program encompass lifestyle modification counseling, access to medica-

tions, protocol standardization, digital risk stratification, monitoring, and the organization of multidisciplinary team-based care (WHO, 2018). Each module is assigned a level of evidence in accordance with the GRADE classification, which allows for an assessment of the scientific validity and reproducibility of interventions (table 1).

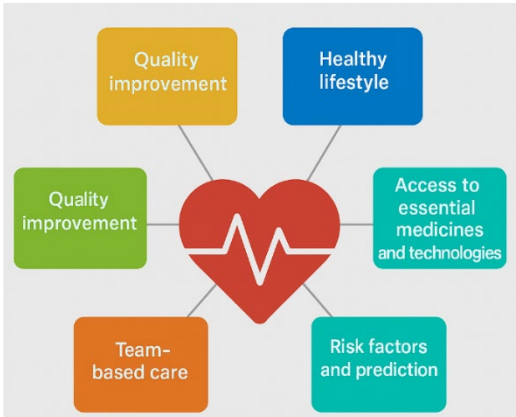


Fig. 1. Structure and modules of the HEARTS initiative (based on materials from PAHO, 2023)

Source: Compendium of Essential Clinical Tools. Washington, DC: PAHO; 2023

The structure of HEARTS enables the gradual adaptation of components into national systems, as evidenced by successful implementations in countries across various income levels. Especially significant is the integration of digital solutions: risk calculators, WHO CVD Risk App, Guidelines-on-the-Go (AHA), and remote monitoring systems allow for personalized monitoring of patients’ condition (fig. 2) (ESC, 2021; Arnett et al., 2019; WHO, 2018).

Table 1

Main modules of the HEARTS initiative

Module	Content	Level of evidence	Normative basis	Digital implementation
Healthy lifestyle	Nutrition, physical activity, smoking cessation.	A	AHA 2019, WHO 2023	Mobile trackers, group sessions
Standardized protocols	Unified algorithms for the treatment of hypertension, coronary heart disease, diabetes.	A	ESC 2021, ACC/AHA 2019	Integration into HER
Access to care	Provision of antihypertensives, glucometers, and blood pressure monitors.	B	WHO HEARTS, national guidelines	Partially automated
Risk stratification	Use of SCORE2, ASCVD Risk Estimator for CVD risk prediction.	A	ESC 2021, ACC/AHA 2019	Risk maps, applications
Team-based management	Distribution of functions between doctors, nurses, pharmacists.	B	WHO Health Workforce 2021	Limited
Monitoring system	Electronic dashboards, performance indicators, feedback.	B	WHO 2023, PAHO Compendium	KPI panels, BI analytics



Fig. 2. Digital tools in CVD prevention: WHO, ESC, AHA mobile applications

Source: compiled by the author based on materials from WHO, ESC, AHA (2023)

Alternative approaches are also being developed in parallel. In 2022, the American Heart Association (AHA) introduced the Life's Essential 8 model, expanding on the previous Life's Simple 7 concept by including sleep as a separate component of cardiovascular health (Arnett et al., 2019). Each of the eight elements is scored on a scale from 0 to 100, forming an individual CVH index widely used in population studies (fig. 3).



Fig. 3. Components of the Life's Essential 8 model (AHA, 2022)

Source: American Heart Association, 2022

The regulatory foundation for most models is provided by the ESC 2021 guidelines and AHA/ACC 2019 guidelines, which include modern methods of stratification,

counseling, and evidence-based pharmacological preventive care (ESC, 2021; Arnett et al., 2019). The ESC emphasizes the importance of social stratification and risk stratification using SCORE2, and the ACC/AHA emphasizes an individualized approach and multifactorial intervention.

The PREDIMED project, the largest Spanish RCT confirming the effectiveness of the Mediterranean diet in reducing cardiometabolic risks, plays a key role in the evidence base for preventive care (Estruch et al., 2013). Meta-analyses of recent years demonstrate a sustained reduction in systolic blood pressure, body weight, triglycerides, and HbA1c in participants who followed a diet high in olive oil or nuts (table 2).

Among the national cases, Finland's North Karelia project is of particular interest, having achieved a 60% reduction in ischemic heart disease mortality over two decades, and Israel, which has implemented digital registries and risk-based patient routing (Puska et al., 2009). In Canada, automated screening and telemedicine consultation systems are being developed.

As a result, global and domestic experience clearly shows that sustainable CVD prevention programs in primary care are effective if they are based on a structured, evidence-based and digitally supported model. However, their transfer to other socio-cultural contexts requires subtle adaptation, taking into account the resource and organizational features of a particular healthcare system.

Theoretical review

A modern understanding of CVD prevention is impossible without a clear distinction between its levels and the theoretical foundations on which clinical and organizational models of intervention in the primary care system are built (table 3).

One of the key conceptual shifts in recent years has been the strengthening of the role of the biopsychosocial model of medicine, originally proposed by George Engel in 1977 and later reinterpreted within the framework of behavioral, family, and patient-centered medicine. According to this model, health is viewed as the result of the interaction between biological, psychological, and social factors. In the context of primary care, this represents a transition away from the biomedical paradigm

Table 2

Effects of the Mediterranean diet (PREDIMED update)

Group	Δ BMI (kg/m ²)	Δ SBP (mmHg)	Δ Triglycerides (mmol/l)	Δ HbA1c (%)	Compliance (%)	Notes
EVOO	-0,88	-2,3	-0,22	-0,3	88,6	Used ≥ 4 tablespoons of oil daily
Nuts	-0,40	-2,6	-0,25	-0,4	86,3	Daily dose: 30 g almonds, walnuts, hazelnuts

Table 3

Levels of CVD prevention in primary care			
Prevention level	Target	Key measures	Example of implementation
Primary	Preventing the development of the disease	Control of blood pressure, weight, nutrition, smoking cessation	Risk factor screening, counseling
Secondary	Detecting the disease at an early stage and preventing progression	Hypertension diagnostics, ECG, SCORE2 calculation	Risk stratification, clinical examination
Tertiary	Prevention of complications, relapses and disability	Pharmacological therapy, rehabilitation, support	Cardiac rehabilitation, therapy monitoring

toward a model in which the patient is perceived as an active participant in the process – with their own values, motivations, and limitations.

It is in this context that the 5A behavioral model (Ask, Advise, Agree, Assist, Arrange) is widely used, having proven effective in the prevention of CVD, especially in patients who smoke, are physically inactive, overweight, or have eating disorders (Meng et al., 2022). The advantage of this model is its cyclical nature and clear structure of interaction throughout the entire follow up period.

In addition to the 5As, an important factor is the Prochaska & DiClemente (1983) model of stages of behavioral change, which identifies sequential stages of behavior change: from intention to action and maintenance. The model helps the clinician more accurately assess the patient’s readiness to change and adapt counseling tactics (fig. 4).

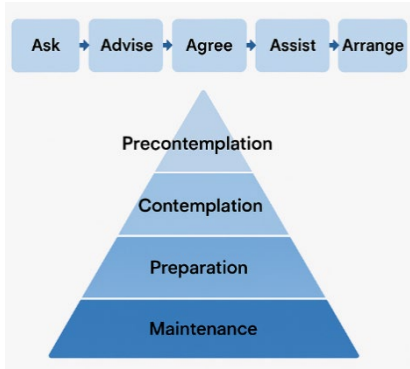


Fig. 4. The 5A Behavioral Model and Stages of Patient Readiness for Behavior Change (AHA, CDC, Prochaska & DiClemente)

Source: compiled by the author based on materials from AHA (2021), CDC (2022), Prochaska & DiClemente (1983)

The modern preventive paradigm is also increasingly integrated with the organizational model of Integrated People-Centered Health Services (WHO, 2016), which prioritizes continuity of care, reducing administrative barriers and expanding the functions of the entire primary care team, including nurses, paramedics, social workers,

and pharmacists. This is especially important in the context of staff shortages common in rural and remote areas, where a physician is not able to single-handedly implement the full scope of preventive services.

The methodological framework of this study is based on the principles of evidence-based medicine (EBM). Clinical decision-making combines scientific evidence, professional experience, and patient preferences. The GRADE system is used for objective assessment of recommendations, allowing classification of the strength of recommendations and the level of evidence (high, moderate, low, very low) based on the quality of the methodology, consistency and applicability of the results.

Theoretical approaches provide a conceptual framework that enables not only the systematization and comparison of data, but also the development of adaptation scenarios taking into account the specific features of primary care in a given region.

Research results and their discussion. This study provided both regulatory-analytical and empirical data, which allowed for a comprehensive assessment of the effectiveness of CVD prevention strategies in primary care. By combining the evidence base of international guidelines with practical observations obtained during a pilot project at the St. Aurelia Primary Care Center (USA), the research not only structured effective preventive care approaches, but also identified real-world barriers to their implementation in clinical practice.

The study population is characterized by a pronounced set of modifiable risk factors, which emphasizes the need for a personalized approach and multi-level preventive care at the primary care level (table 4, fig. 5).

The second stage included an analysis of the actual implementation of clinically based preventive strategies. A comparison of clinical indications with prescribed treatments showed a significant discrepancy between the normative model and real clinical practice.

Of the 89 patients with indications for pharmacotherapy (lipid-lowering or antihypertensive), only 39% received statins, 46% received antihypertensive therapy, and only 21% received combination therapy. Behavio-

Table 4

Clinical and demographic characteristics of patients (n = 150)

Indicator	Average / Category	SD / %	Notes
Age (years)	54,2	±6,8	Range: 40–65
Men	78 people	52	Male predominance
Body Mass Index (BMI)	28.7	±4,2	68% have a BMI >25
Blood pressure (mmHg)	143/88	—	42% had hypertension ≥140/90
LDL cholesterol (mmol/l)	132 mg/dL	±16	51% had levels above 100 mg/dL
Physical activity	<150 min per week	56	According to self-assessment
Active smoking	Yes	21	Noted during the survey
Associated diseases	T2DM, obesity, hypertension	36	According to medical records

Table 5

Implementation of strategies in patients with established indications (n = 89)

Type of intervention	Indications were (% of 150)	Treatment prescribed (% of those in need)	Notes
Statins	59	39	Some patients refused therapy
Antihypertensives	64	46	Insufficient dose titration
Combination therapy (≥2 LS)	41	21	Multifactorial risk is often ignored
Behavioural counselling	100	38	One-time conversation, no follow-up support
Application of risk scales	100	32	Used irregularly, manually

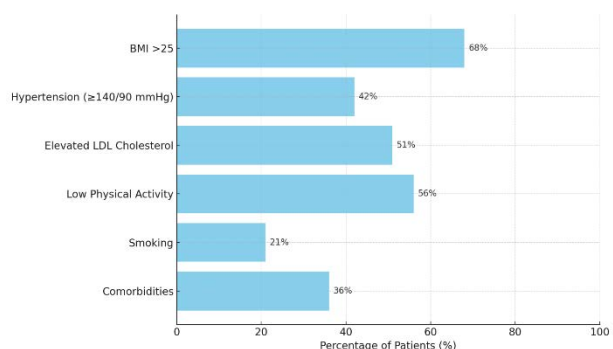


Fig. 5. Distribution of risk factors among patients (diagram)

Source: compiled by the author based on research materials

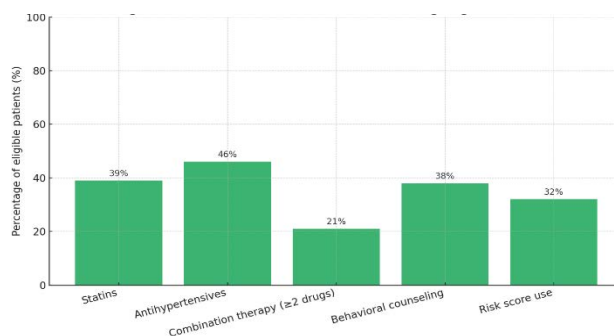


Fig. 6. Rate of interventions in patients in need (histogram)

Source: compiled by the author based on research materials

ral counseling was performed in 38% of cases, but most often as a one-time discussion with no structured follow-up. The use of risk assessment scales (SCORE2, ASCVD Risk Estimator) (ESC, 2021; Arnett et al., 2019), was also limited to non-systemic and predominantly paper-based use (table 5, fig. 6).

Formally existing opportunities are not fully realized: pharmacotherapy and counseling are prescribed without sufficient regularity and with a limited individual approach.

Since the effectiveness of preventive care largely depends on the patient's own behavior, the level of adherence to interventions was assessed using the PAM-13 questionnaire (Mosen et al., 2021). The results showed that 33% of patients had a low activation level (≤47 points), which reflects passive adherence to pre-

scribed treatments or ignoring them. The average level of adherence (48–67) was recorded in 44%, and only 23% demonstrated a high level of self-efficacy (table 6).

More than half of those surveyed do not demonstrate sustainable behavioral participation, which reduces the effectiveness of even formally conducted interventions.

At the next stage of the analysis, a typical patient pathway from screening to follow up care was reconstructed. It was found that only 24,7% of patients attended repeat preventive visits, digital risk calculators were used in 32% of cases, and behavioral questionnaires were predominantly administered in paper form (38% of cases). The participation of nursing and other support medical staff remains fragmented: nurses participated in preventive activities in 19% of cases, pharmacists in 6% (table 7, fig. 7).

Table 6

Distribution of patients by adherence levels (PAM-13)

Adherence level	Points (PAM-13)	Percentage of patients	Interpretation
Low	≤47	33%	Lack of motivation, refusal to interact
Average	48–67	44%	Occasional compliance with recommendations
High	≥68	23%	Active participation and self-control

Table 7

Elements of the patient pathway and their implementation

Interaction stage	Frequency (%)	Note
Repeated counseling	24,7	Lacks systematic implementation
Applications of digital calculators	32	Predominantly without integration into medical records
Use of questionnaires (PAM-13)	38	Paper forms, no feedback
Nurse participation	19	Limited to data collection role
Pharmacist participation	6	Not part of the patient pathway

Table 8

Main barriers to implementation of preventive care in primary care

Category	Specific manifestations
Technological	Lack of digital questionnaires, calculators, EMR – in 68% of offices.
Organizational	No standard pathways, low frequency of follow-up visits.
Workforce-related	Low nurse (19%) and pharmacist (6%) participation, physician overload.
Behavioral	Low adherence (33% with PAM ≤ 47), counseling refusal.

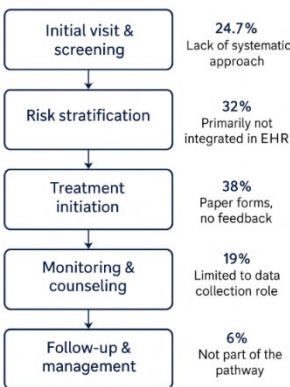


Fig. 7. Patient pathway model for individuals with high CV risk

Source: compiled by the author based on research materials

Incomplete patient routing and weak team coordination significantly reduce the potential of preventive models, even when technical and methodological capabilities are available.

The final stage of the analysis focused on classifying the barriers identified during the observation. These were organized into four main categories: technological, organizational, workforce-related, and behavioral (table 8).

The combined results of the theoretical and empirical analysis demonstrate a significant gap between

the formalized international model of CVD prevention and its implementation in real outpatient practice. The identified limitations – from behavioral passivity to immature digital infrastructure and workforce capacity – emphasize the need for an integrated approach. Effective adaptation of global strategies is impossible without the creation of a structured, digitally supported, and interdisciplinary model that can take into account the characteristics and resources of a given healthcare system.

The results of the study allow us to take a new look at the prevention of cardiovascular diseases (CVD) within the framework of primary care, viewing it as a complex system in which three critically important components intersect: clinical implementation of evidence-based protocols, organizational infrastructure of the outpatient link, and behavioral readiness of the patient for active participation in preventive care. Each of these levels has an independent significance, but only their interrelation ensures the achievement of the targets set out in international recommendations.

Analysis of the clinical and demographic parameters of the sample (see Table 1 in the Research results section) showed that most patients had two or more modifiable risk factors. Notably, 68% of participants were overweight, and 56% exhibited insufficient physical activity. These figures not only reflect an alarming epidemiological trend but are also compa-

Table 9

Barrier matrix for preventive care implementation (based on pilot observational data)

Category	Detailed manifestation	Clinical implications
Organizational	Average appointment duration <12 min; no follow-up.	No risk calculation, simplified counseling.
Technological	68% of offices without integrated EMR, calculators are launched manually.	SCORE2 and ASCVD are not used regularly.
Staff	Nurses do not provide counseling; pharmacists are excluded from the pathway.	Physician is overloaded; there is no task-sharing.
Behavioral	33% of patients with PAM ≤ 47 ; high rate of non-adherence.	Protocol $\neq$ compliance, decreased efficiency.

able to data from major U.S. cohort studies, such as NHANES and BRFSS, where similar rates of obesity and physical inactivity range from 60–65% and 55–60%, respectively. The high frequency of hypercholesterolemia (51%) also confirms the representativeness of the study population for urbanized regions of the United States.

However, as the data show, the main problem is not the risk factor burden per se, but the significant discrepancy between the presence of indications and the actual implementation of interventions. Despite the fact that the absolute majority of patients met the criteria for the prescription of lipid-lowering and antihypertensive pharmacotherapy, based on SCORE2 scales $\geq 5\%$ and ASCVD $\geq 7.5\%$, in accordance with ESC and AHA guidelines (ESC, 2021; Arnett et al., 2019), statins were prescribed to only 39% of those indicated, antihypertensive agents to 46%, and combination therapy was implemented in just 21% of the cases. This highlights a persistent gap between knowledge of recommendations and their practical implementation.

A similar pattern is observed with non-pharmacological interventions. Despite the universal need for behavioral counseling, confirmed by all international guidelines, the 5A model (Meng et al., 2022) was used in only 38% of cases, and follow-up sessions of motivational interviewing were documented in less than a quarter of patients. In this context, the level of commitment to preventive care, measured by the PAM-13 questionnaire (Mosen et al., 2021), becomes especially important. According to the data obtained, 33% of patients demonstrated low involvement (≤ 47 points), which correlates with poor adherence to therapy and irregular physician visits (table 9, fig. 8).

The findings are consistent with the results of primary prevention quality assessment studies conducted in the United States, which also note that only one-third of high-risk patients achieve LDL target levels despite clear clinical prescriptions and recommendations. Thus, the main obstacle is not a lack of clinical information, but a gap between knowledge and action, on the part of both the physician and the patient.

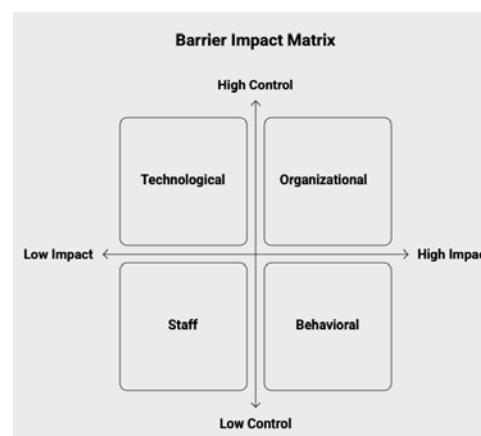


Fig. 8. Barrier impact matrix: axes represent degree of control and scale of impact

Source: compiled by the author based on research materials

The presented results also shed light on the potential for systemic transformation of preventive care. First, integrating electronic medical records with automatic SCORE2 and ASCVD (ESC, 2021; Arnett et al., 2019) calculation would eliminate the main “first-step error” – the lack of risk stratification. In U.S. healthcare facilities where such systems have already been implemented, the level of compliance with lipid recommendations reaches 90% or higher, according to reports from registries such as PINNACLE or Million Hearts®.

Secondly, task-sharing among team members allows to extend the time and functional scope of the visit without increasing the workload of the physician. Data from a meta-analysis of 34 randomized studies demonstrate that patient management models involving nurses lead to a 7–9% increase in the proportion of patients achieving target blood pressure values compared to traditional approaches.

Thirdly, digital patient support via mobile applications, push notifications, and coaching enhances the motivational effect. Thus, the American mHealth-Cardio study showed a twofold increase in the proportion of patients continuing therapy after one year when dig-

ital support was used. In this context, it is advisable to integrate the PAM-13 questionnaire (Mosen et al., 2021) into the structure of the mobile application, which will allow real-time monitoring of motivation dynamics and adapting interventions to individual needs.

However, interpretation of the results requires acknowledgment of several limitations. First, the observation was conducted in one urban outpatient center and did not cover the rural population. Second, the sample size ($n = 150$) is insufficient to construct robust multi-variable models. Third, the observation period was limited to 12 months, precluding analysis of long-term outcomes (heart attacks, strokes). These aspects limit the generalizability of the findings and highlight the need for validation in larger populations.

In light of the above, the presented study confirms that a qualitative breakthrough in CVD prevention is possible only when clinical protocol, organizational environments, and patient behavioral readiness are synchronized. Each of these components is not just background support, but functionally equal. Therefore, new preventive care programs should not be built as linear clinical pathways, but as integrative platforms in which digital logistics, team-based care, and personalized counseling form a closed loop of sustainable cardiovascular risk management.

Conclusions. Cardiovascular disease (CVD) prevention remains a key area in reducing the global burden of premature mortality and disability. In resource-lim-

ited settings, primary care has the greatest potential for early intervention and sustained risk factor control.

The results of this study confirmed the effectiveness of comprehensive strategies combining screening, behavioral counseling, pharmacotherapy, and digital tools in U.S. outpatient settings. At the same time, systemic and behavioral barriers were identified that limit the implementation of these strategies in a real-world clinical practice, ranging from insufficient integration of digital solutions to low patient motivation.

The further development of CVD prevention at the primary care level requires institutional support: formal regulation of preventive services, workforce training for interdisciplinary collaboration, and large-scale integration of digital tools into standard outpatient workflows. Regional adaptations of clinical guidelines and the use of personalized approaches focusing on patient motivation and adherence are of particular importance.

The limitations of this study include a single-center observational design, limited sample size, and a 12-month observation period. The lack of follow-up on clinical outcomes such as myocardial infarction and stroke precludes assessing the long-term effectiveness of the interventions. These limitations provide directions for future research aimed at expanding the study geography, scaling the model, and building sustainable, digitally supported CVD prevention systems in the US healthcare system.

BIBLIOGRAPHY

- Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M., Carballo D., Koskinas K. C., Bäck M., ... & ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. № 34. P. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Arnett D. K., Blumenthal R. S., Albert M. A., Buroker A. B., Goldberger Z. D., Hahn E. J.; ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019. Vol. 140. № 11. P. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- World Health Organization. HEARTS: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Geneva: World Health Organization, 2018. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001367>.
- World Health Organization. Framework on integrated, people-centred health services: Report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization, 2016. Retrieved from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha69/a69_39-en.pdf.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Corella D., Arós F., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts (PREDIMED trial). *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368. № 14. P. 1279–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303.
- Puska P., Vartiainen E., Laatikainen T., Jousilahti P., Paavola M. The North Karelia Project: From North Karelia to national action. Helsinki: Helsinki University Printing House, 2009. Retrieved from: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/80109/731beafdb544-42b2-b853-baa87db6a046.pdf>.
- Meng X., Sun X., Duan W. Effectiveness of the 5A counseling model-based interventions on physical activity. *Behavioral Sciences*. 2022. Vol. 12. № 3. Article 76. DOI: 10.3390/bs12030076.
- Mosen D. M., Schmittiel J., Hibbard J., Sobel D. Systematic review of the Patient Activation Measure (PAM-13) reliability and validity. *Patient Education and Counseling*. 2021. Vol. 104. № 6. P. 1421–1430. DOI: 10.1016/j.pec.2021.01.004.
- De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 285. P. 135–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
- Banegas J. R., López-García E., Dallongeville J., et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. № 17. P. 2143–2152. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr080.

- Jernberg T., Attebring M. F., Hambræus K., et al. The SWEDEHEART secondary prevention and cardiac rehabilitation registry. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2021. Vol. 7. № 5. P. 431–437. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab039.
- Borodulin K., Tolonen H., Jousilahti P., et al. Cohort Profile: The National FINRISK Study. *International Journal of Epidemiology*. 2018. Vol. 47. № 3. P. 696–696i. DOI: 10.1093/ije/dyx239.

REFERENCES

- Visseren, F.L.J., Mach, F., Smulders, Y.M., Carballo, D., Koskinas, K.C., Bäck, M., ... & ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42 (34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., & Hahn, E.J. ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 140 (11), e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- World Health Organization (2018). *HEARTS: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001367>.
- World Health Organization (2016). *Framework on integrated, people-centred health services: Report by the Secretariat*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha69/a69_39-en.pdf.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & Martínez-González, M.A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts (PREDIMED trial). *New England Journal of Medicine*, 368 (14), 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>.
- Puska, P., Vartiainen, E., Laatikainen, T., Jousilahti, P., & Paavola, M. (2009). *The North Karelia Project: From North Karelia to national action*. Helsinki: Helsinki University Printing House. Retrieved from <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/80109/731beafd-b544-42b2-b853-baa87db6a046.pdf>.
- Meng, X., Sun, X., & Duan, W. (2022). Effectiveness of the 5A counseling model-based interventions on physical activity. *Behavioral Sciences*, 12 (3), Article 76. <https://doi.org/10.3390/bs12030076>.
- Mosen, D.M., Schmittiel, J., Hibbard, J., & Sobel, D. (2021). Systematic review of the Patient Activation Measure (PAM-13) reliability and validity. *Patient Education and Counseling*, 104 (6), 1421–1430. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.01.004>.
- De Backer, G., Jankowski, P., Kotseva, K., et al. (2019). Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*, 285, 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.
- Banegas, J. R., López-García, E., Dallongeville, J., et al. (2011). Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European Heart Journal*, 32(17), 2143–2152. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>.
- Jernberg, T., Attebring, M. F., Hambræus, K., et al. (2021). The SWEDEHEART secondary prevention and cardiac rehabilitation registry (SWEDEHEART CR registry). *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 7(5), 431–437. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab039>.
- Borodulin, K., Tolonen, H., Jousilahti, P., et al. (2018). Cohort Profile: The National FINRISK Study. *International Journal of Epidemiology*, 47(3), 696–696i. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx239>

Стаття надійшла до редакції 30.04.2025

Стаття прийнята до друку 08.08.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interest: none.

Contribution of the authors:

Jafarzadeh Sheikh E. – concept and design of the work, data collection and analysis, article writing, article revision;

Byelousova I.V. – article writing, article revision.

Email address for correspondence with authors: bi-med@ukr.net

УДК 615.8:618.6-002:616.7-007.5

Андрій ДМИТРЕНКО

аспірант кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (dmytrenko.andrey@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-4681-0839

Ігор ХУДЕЦЬКИЙ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, Київ, Україна, 03057; провідний науковий співробітник відділу 56, Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона Національної академії наук України, вул. Казимира Малевича, 11, м. Київ, Україна, 03650 (igorkhudetsky@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0815-6950

SCOPUS: 55225630300

Ганна МЕЛЬНИК

асистент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03057 (anpamelnyk1996@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5216-0071

SCOPUS: 57202217124

Бібліографічний опис статті: Дмитренко А., Худецький І., Мельник Г. (2025). Порушення опорно-рухового апарату в жінок після пологів: поширеність, наслідки й оцінка можливості використання дистанційної фізичної терапії. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 88–96, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-88>

ПОРУШЕННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ В ЖІНОК ПІСЛЯ ПОЛОГІВ: ПОШИРЕНІСТЬ, НАСЛІДКИ Й ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Актуальність. Порушення опорно-рухового апарату в жінок після пологів є поширеним явищем і може мати тривалі наслідки та впливи на якість життя та загальне самопочуття жінок. Саме тому постає необхідність проведення аналізу поширеності таких порушень і оцінювання можливості використання методів дистанційної фізичної терапії для їх корекції.

Мета дослідження – провести аналіз поширеності та наслідків порушень опорно-рухового апарату в жінок після пологів, а також аналіз суб'єктивного ставлення та можливості використання методів дистанційної фізичної терапії для корекції цих порушень.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 208 жінок із різних медичних закладів України, які народили щонайменше одну дитину. Було використано анкету із 23 запитаннями, що охоплювали демографічні дані, ускладнення опорно-рухового апарату, самопочуття та доступність фізичної терапії. Дані аналізувалися методами описової статистики та χ^2 -тестом, за якого критерієм статистичної значущості вважалося значення $P < 0,05$.

Результати дослідження. У дослідженні взяли участь 208 жінок після пологів віком від 17 до 44 років. Найбільш поширеними скаргами були: біль у попереку (53,85%), слабкість м'язів живота (30,77%), біль у грудному відділі (26,92%) та ший/плечах (23,08%). Установлено такі статистично значущі ($P < 0,05$) зв'язки між типом пологів і ускладненнями опорно-рухового апарату: після природних пологів частіше виникали болі у грудному та тазовому відділах, після кесаревого розтину – слабкість м'язів тазового дна та діастаз прямого м'яза живота. Лише 23,08% жінок мають змогу фізично відвідувати фізичного терапевта, проте 73,07% респонденток готові до занять удома за дистанційною програмою фізичної терапії. Основними бар'єрами для очного відвідування фізичного терапевта виявлено обмеження часу та відсутність доступу до реабілітаційних центрів.

Висновок. Дослідження виявило високий відсоток післяпологових ускладнень опорно-рухового апарату незалежно від типу пологів, що підкреслює потребу в системній реабілітації. Найчастішими скаргами виявлено біль у попереку, слабкість м'язів живота, біль у ший, плечах і грудному відділі. Ускладнення переважно виникають у перші 6 місяців після пологів. 65,38% жінок готові долучитися до програми дистанційної фізичної терапії, яка відкриває перспективи для подальших досліджень та розроблення онлайн-програм.

Ключові слова: порушення ОРА після пологів, опорно-руховий апарат, післяпологовий період, лумбалгія, слабкість м'язів живота, торакалгія, дистанційна фізична терапія.

Andrii DMYTRENKO

Postgraduate Student at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"; Beresteyskyi Avenue, 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (dmytrenko.andrey@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-4681-0839

Igor KHUDETSKYI

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi Avenue, 37, Kyiv, Ukraine, 03057; Leading Scientific Associate, E.O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kazimir Malevich Street, 11, Kyiv, Ukraine, 03650 (igorkhudetskyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0815-6950

SCOPUS: 55225630300

Hanna MELNYK

Assistant at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi Avenue, 37, Kyiv, Ukraine, 03057 (annamelnyk1996@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5216-0071

SCOPUS: 57202217124

To cite this article: Dmytrenko A., Khudetskyi I., Melnyk H. (2025). Porushennia oporno-rukhovoho aparatu v zhinok pislia polohiv: poshyrenist, naslidky ta otsinka mozhlyvosti vykorystannia dystantsiinoi fizychnoi terapii [Musculoskeletal disorders in postpartum women: prevalence, consequences, and assessment of the potential for remote physical therapy]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 88–96, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-88>

MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN POSTPARTUM WOMEN: PREVALENCE, CONSEQUENCES, AND ASSESSMENT OF THE POTENTIAL FOR REMOTE PHYSICAL THERAPY

Actuality. Musculoskeletal disorders in postpartum women are common and may have long-term consequences, affecting quality of life and general well-being. Therefore, there is a need to analyze the prevalence of such disorders and assess the potential for using remote physical therapy methods to address them.

Research objective – to analyze the prevalence and consequences of musculoskeletal disorders in postpartum women, as well as to evaluate the subjective attitude toward and feasibility of using remote physical therapy methods to address these conditions.

Material and methods. The study involved 208 women from various healthcare institutions in Ukraine who had given birth to at least one child. A 23 question survey was used, covering demographic data, musculoskeletal complaints, self-reported well-being, and access to physical therapy. Data were analyzed using descriptive statistics and the χ^2 test, with a significance threshold of $P < 0,05$.

Research results. A total of 208 postpartum women aged 17 to 44 participated in the study. The most common complaints included: lower back pain (53,85%), abdominal muscle weakness (30,77%), thoracic pain (26,92%), and neck/shoulder pain (23,08%). Statistically significant associations ($P < 0,05$) were found between the type of delivery and musculoskeletal complications: women who had natural deliveries more often experienced thoracic and pelvic pain, while cesarean deliveries were associated with pelvic floor muscle weakness and diastasis recti. Only 23,08% of participants had access to in-person physical therapy, but 73,07% were willing to participate in a home-based remote therapy program. The main barriers to in-person therapy were lack of time and limited access to rehabilitation centers.

Conclusion. The study revealed a high prevalence of postpartum musculoskeletal complications, regardless of delivery type, emphasizing the need for a systematic rehabilitation approach. The most frequent complaints were lower back pain, abdominal muscle weakness, and pain in the neck, shoulders, and thoracic spine. Most complications occurred within the first six months postpartum. A total of 65,38% of women were willing to participate in a remote physical therapy program, highlighting the potential for future research and the development of online rehabilitation programs.

Key words: postpartum musculoskeletal disorders, musculoskeletal system, postpartum period, lumbalgia, abdominal muscle weakness, thoracalgia, remote physical therapy.

Вступ. Актуальність. Період після народження дитини є критичним етапом у житті жінки, який супроводжується значними фізіологічними, гормональними та психоемоційними змінами. За оцін-

ками спеціалістів, практично всі жінки відчувають м'язово-скелетний дискомфорт під час вагітності та після пологів, а кожна четверта має принаймні тимчасові клінічно значущі симптоми (Darroch et

al., 2025; Chungade et al., 2020; Lawson et al., 2018; Sharovalenko et al., 2024), які можуть істотно впливати на якість життя, фізичну активність і здатність до догляду за дитиною.

Серед найчастіших післяпологових порушень опорно-рухового апарату (далі – ОРА) відзначають: біль у попереку та тазовій ділянці, діастаз прямих м'язів живота, слабкість м'язів тазового дна, порушення постави, біль у стегнах, загальну м'язову слабкість і зниження стабільності тулуба (Darroch et al., 2025; Fiat et al., 2022; Chungade et al., 2020; Lawson et al., 2018; Galkin et al., 2013). Причинами таких ускладнень є як фізичне навантаження під час вагітності та пологів, так і недотримання адекватного режиму відновлення в післяпологовому періоді. Відсутність своєчасної фізичної терапії може призвести до хронізації болю, порушення локомоторної функції та розвитку вторинних ускладнень, включно із психоемоційними розладами.

Фізична терапія є одним із провідних методів корекції післяпологових ускладнень ОРА, проте участь жінок у реабілітаційних програмах обмежується через дефіцит часу, догляду за немовлям, віддаленість реабілітаційних центрів або брак доступу до фахівців (Turner et al., 2023; Puchyna et al., 2025; Voroniuk et al. 2024). Особливої актуальності проблема набуває в умовах повномасштабної війни в Україні: нестача фахівців, ризики безпеки та внутрішнє переміщення населення створюють додаткові перешкоди для доступу жінок до реабілітаційної допомоги у спеціалізованих центрах. У цьому контексті особливої цінності набуває дистанційна фізична терапія, яка дозволяє жінкам проходити реабілітацію в домашніх умовах, з можливістю віддаленого супроводу фахівцем. Такий підхід може значно покращити доступність і безперервність допомоги в реальних умовах воєнного часу.

Мета дослідження – провести аналіз поширеності та наслідків порушень опорно-рухового апарату в жінок після пологів, а також аналіз суб'єктивного ставлення та можливості використання методів дистанційної фізичної терапії для корекції цих порушень.

Матеріали та методи дослідження. Респондентками нашого опитування були жінки, які відвідували Київський міський пологовий будинок № 2, Київський міський пологовий будинок № 6, Комунальне некомерційне підприємство Обухівської міської ради «Обухівська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», Бердичівську міську лікарню та Чернігівський міський пологовий будинок, а також інші приватні організації, які належать до сфери

управління Міністерства охорони здоров'я України (у містах Києві, Чернігові та Чернігівській області, містах Запоріжжі, Ужгороді та Кіровоградській області), при яких працюють відділення жіночої консультації. Критерієм включення до опитування було успішне народження мінімум однієї дитини. Загалом проведено опитування 208 респонденток у період із 12 лютого по 10 червня 2025 р.

Анкета, використана в цьому опитуванні, була розроблена нашою дослідницькою групою на основі інформації, отриманої у відділенні жіночої консультації, вагітних жінок, а також літературних джерел на тему порушення ОРА після пологів. Анкета містила 23 запитання, які розглядали такі аспекти:

- демографічні дані респонденток: вік, індекс маси тіла (розрахований з отриманих даних ваги та зросту), кількість дітей, скільки минуло часу після останніх пологів;
- оцінка потенційних факторів ризику: тип пологів, наявність ускладнень під час вагітності або пологів, наявність хронічних захворювань або патологій опорно-рухового апарату до пологів;
- ускладнення опорно-рухового апарату, які виникли після пологів: біль у попереку, біль у тазовій області, біль у шиї, плечах, біль у грудному відділі хребта, слабкість м'язів живота, діастаз прямого м'яза живота, слабкість або нестабільність тазового дна, плоскостопість, біль у стопах і порушення постави;
- оцінка загального фізичного, емоційного та соціального самопочуття: рівень енергії та втомлюваності, якість життя, загальний рівень больових відчуттів у власному тілі, загальне фізичне самопочуття;
- оцінка в респонденток наявної терапії та можливості проходження фізичної терапії загалом, зокрема й часовий, економічний і аспект доступності за місцем проживання.

Для аналізу категоріальних змінних (доступність фізичної терапії, місце проведення занять, наявність часу та фінансових можливостей) були розраховані частота відповідей та їх відсотковий розподіл.

Демографічні характеристики респонденток, зокрема вік, кількість дітей і тривалість періоду після пологів, оцінювалися на основі описової статистики, з поданням у формі абсолютних чисел і відсотків. Для кожного пункту анкети обчислювався відсоток респонденток, які надали відповідь, що дозволило визначити найпоширеніші бар'єри участі у фізичній терапії, переваги у виборі форми її проведення.

Категоріальні змінні було додатково проаналізовано з використанням χ^2 -критерію Пірсона, для виявлення

Таблиця 1

Зібрані демографічні дані респонденток – жінок після пологів

		Респондентки (%) (N = 208)
Вік (років)	до 20 років	3,85
	21–25 років	3,85
	26–30 років	50
	31–35 років	30,77
	36–40 років	3,85
	старші 40 років	7,69
Показник ІМТ, кг/м ²	<18,5 (замала вага)	3,85
	18,5–24,9 (еквівалент нормальної маси тіла)	50
	25,0–29,9 (зайва вага)	42,31
	>30 (ожиріння)	3,85
Кількість дітей	1 дитина	65,38
	2 дітей	11,54
	3 дітей	23,08
Минуло часу після останніх пологів	до 6 місяців	42,31
	6–12 місяців	15,38
	1–2 роки	26,92
	2–3 роки	3,85
	більше 3 років	11,54
Тип пологів	Природні (народила сама без ускладнень)	57,69
	Кесарів розтин	30,77
	Комбіновані/ ускладнені	11,54
Наявність ускладнень під час пологів	Наявні ускладнення	19,23
	Без ускладнень	80,77

взаємозв'язку між типом пологів, наявності ускладнень під час пологів і впродовж вагітності, конкретними типами ускладнень ОРА (Kurylova et al., 2024).

Критерієм статистичної значущості вважалося значення $P < 0,05$. Отримані результати використано для формулювання висновків щодо актуальності впровадження дистанційних програм фізичної терапії для жінок після пологів.

Результати дослідження та їх обговорення. Загальна кількість опитаних респонденток – 208 жінок після пологів. Демографічні характеристики респонденток наведено в таблиці 1. Респондентки були віком від 17 до 44 років, половина з них (50%) перебували у віковому діапазоні 26–30 років і значна кількість (42,31%) народила менше ніж 6 місяців тому. У 27 опитаних жінок (13,23%) спостерігалися ускладнення під час пологів, зокрема: обвиття пуповиною, гіпоксія плоду та наявність передчасних пологів. У 8 респонденток (3,85%) під час вагітності спостерігалися відшарування плаценти й істміко-цервікальна недостатність.

У результаті опитування жінок, які перебувають у періоді від пологів до трьох років після народження дитини, були виявлені різні типи ускладнень з боку опорно-рухового апарату (рис. 1). Найбільш поширеними скаргами стали: біль у попереку – 53,85% (95%, СІ 47,5–61%), слабкість м'язів живота – 30,77% (95%, СІ 24,9–37,3%), біль у грудному відділі хребта – 26,92% (95%, СІ 24,9–37,3%), біль у шії, плечах – 23,08% (95%, СІ 17,9–29,3%). 53,85% (95%, СІ 47,5–61%) респонденток також відмітили зниження витривалості. Менш поширеними, але все ще значущими скаргами стали: біль у стопах, біль у тазовій області та розвиток лордозу – по 15,38% (95%, СІ 11,1–20,9%) кожне ускладнення, розвиток сколіозу – 11,54% (95%, СІ 7,9–16,6%) та розвиток кіфозу – 7,69% (95%, СІ 4,8–12,1%). Рідше спостерігалися такі ускладнення, як слабкість або нестабільність м'язів тазового дна та діастаз прямого м'яза живота – по 3,85% (95%, СІ 2–7,4%).

Поширеність болю в попереку, виявлена в нашому дослідженні (53,85%), більша поширеності, про яку повідомлялося в дослідженнях W.W. To зі співавторами – 30–45% (To et al., 2003), F. Fiat зі співавторами – 30–50% (Fiat et al., 2022). У праці (Gallus et al., 2016) слабкість м'язів тазового дна діагностовано в 15% жінок у післяпологовому періоді, що відрізняється від наших результатів (3,85%) та може бути пов'язане з відмінностями у вибірках.

Частота ушкоджень нервів попереково-крижового відділу хребта та нервів нижніх кінцівок, пов'язаних із пологами, дуже варіює у клінічних дослідженнях

залежно від розміру вибірки та методології дослідження (To et al., 2003; Vargo et al., 1990). Загалом, дослідники дійшли висновку, що вдосконалення сучасної акушерської практики привело до зниження частоти пошкоджень нервів майже на 5%. У нашому дослідженні біль у тазовій області, зокрема в зоні кульшових суглобів, виявлено в 15,38% респонденток, усі з яких народжували самостійно. Така відмінність у результатах дослідження може бути спричинена тим, що наше дослідження включало лише опитування, не було поділу на можливі внутрішньосуглобові патології та нейропатії.

За результатами проведеного аналізу взаємозв'язку між типом пологів і конкретними типами ускладнень ОРА виявлено такі статистично значущі ($p < 0,05$) зв'язки між типом пологів і конкретними типами ускладнень ОРА: після природних пологів – виникнення болю у грудному відділі, болю в тазовій області, зокрема в зоні кульшових суглобів; після кесаре-

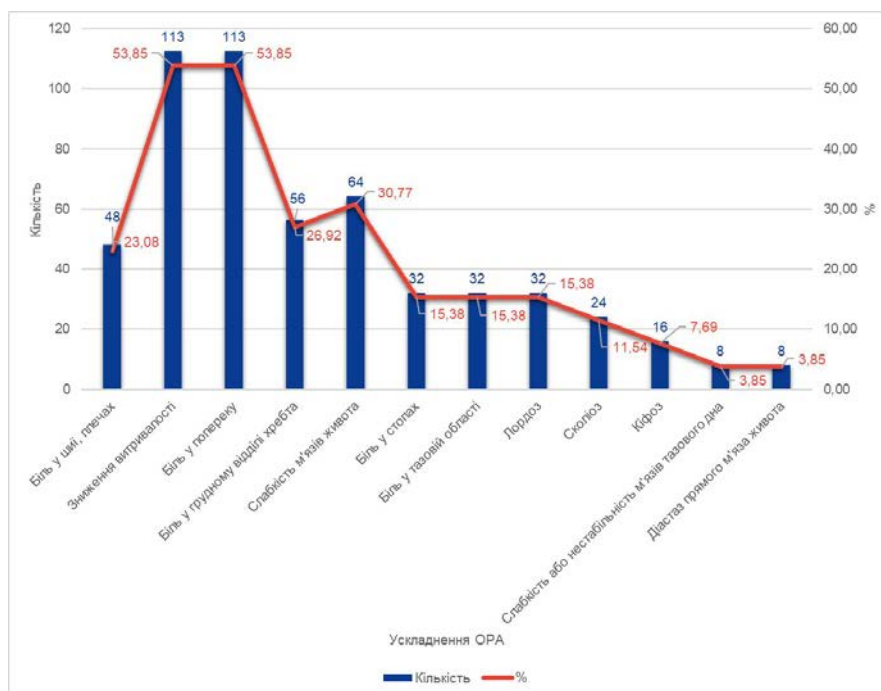


Рис. 1. Кількісне та відсоткове значення окремих ускладнень ОРА в жінок після пологів

вого розтину – слабкість або нестабільність м'язів тазового дна та діастаз прямого м'яза живота.

За результатами проведеного аналізу взаємозв'язку наявності ускладнень під час пологів і впродовж вагітності та конкретними типами ускладнень ОРА статистично значущих зв'язків не було виявлено.

Як видно з таблиці 2, у багатьох випадках природні пологи домінують серед тих, хто повідомив про ускладнення, проте це може бути пов'язано з кількісною перевагою цього типу в загальній вибірці. Якщо розглянути окремо, то після природних пологів переважає біль у шії, плечах, грудному відділі, стопах і тазовій області. Розвиток сколіозу та біль у попереку приблизно рівною мірою виражені після природних пологів і кесаревого розтину, якщо взяти до уваги кількість респонденток із цими типами пологів. Виникнення слабкості або нестабільності м'язів тазового дна та діастаз прямого м'яза живота становлять 100% випадків після кесаревого розтину.

Біль у шії, плечах спостерігається стабільно – незалежно від часу після пологів (усі значення по 16,67–33,33%). Біль у попереку частіше виявляється в перший рік після пологів (35,71% – до 6 місяців). Слабкість м'язів живота найбільш виражена до 6 місяців (62,5%), потім різко знижується. Проблеми постави (лордоз, сколіоз, кіфоз) частіше фіксуються в перший рік після пологів, з тенденцією до зни-

ження. Слабкість тазового дна та діастаз зафіксовано лише в перші 6–12 місяців.

За даними опитування, 24 респондентки (11,54%) зверталися до фахівця (лікаря/фізичного терапевта) після пологів щодо лікування ускладнень опорно-рухового апарату, по 8 (3,85%) з опитаних жінок проходили курс лікування в реабілітаційному центрі та вдома за рекомендаціями фізичного терапевта.

У результаті розгляду результатів дослідження за середніми показниками стану жінок після пологів, залежно від часу (рис. 2), що минув, маємо таку ситуацію: жінки у групі до 6 місяців після пологів повідомляють про досить високу якість життя, але водночас і про вищий рівень больових відчуттів і помірну втому; у жінок у групі від 6 до 12 місяців після пологів спостерігається невелике зниження фізичного самопочуття порівняно із групою до 6 місяців, однак рівень болю зменшується; жінки у групі 1–2 роки після пологів повідомляють про найнижчий рівень болю серед усіх груп, якість життя і фізичне самопочуття на високому рівні; група жінок, які народили 2–3 роки тому, має найкращі показники за всіма параметрами, окрім болю (вищий, ніж у групі 1–2 роки); група жінок, які народили більше 3 років тому, має найнижчі показники фізичного самопочуття та енергії, що може вказувати на накопичення втоми, хронічні стани або брак підтримки в довготривалому періоді після пологів.

Таблиця 2

Розподіл окремих ускладнень ОРА залежно від типу пологів і часу, який минув після пологів

	Тип пологів			Минуло часу після пологів				
	Кесарів розтин	Комбіновані/ ускладнені	Природні	до 6 місяців	6–12 місяців	1–2 роки	2–3 роки	більше 3 років
Біль у шиї, плечах, % (N = 48)	16,67	16,67	66,67	33,33	16,67	16,67	16,67	16,67
Біль у попереку, % (N = 112)	28,57	14,29	57,14	35,71	14,29	28,57	7,14	14,29
Біль у грудному відділі, % (N = 56)	14,29	0	85,71	42,86	14,29	28,57	0	14,29
Слабкість м'язів живота, % (N = 64)	25,00	25,00	50,00	62,5	12,50	12,50	0	12,50
Біль у стопах, % (N = 32)	25,00	0	75,00	0	25,00	25,00	25,00	25,00
Біль у тазовій області, % (N = 32)	0	0	100	25,00	25,00	25,00	0	25,00
Розвиток лордозу, % (N = 32)	50,00	25,00	25,00	75,00	25,00	0	0	0
Розвиток сколіозу, % (N = 24)	33,33	0	66,67	0	33,33	0	33,33	33,33
Розвиток кіфозу, % (N = 16)	50,00	0	50,00	0	50,00	0	0	50,00
Слабкість або нестабільність м'язів тазового дна, % (N = 8)	100,00	0	0	100,00	0	0	0	0
Діастаз прямого м'яза живота, % (N = 8)	100,00	0	0	50,00	50,00	0	0	0

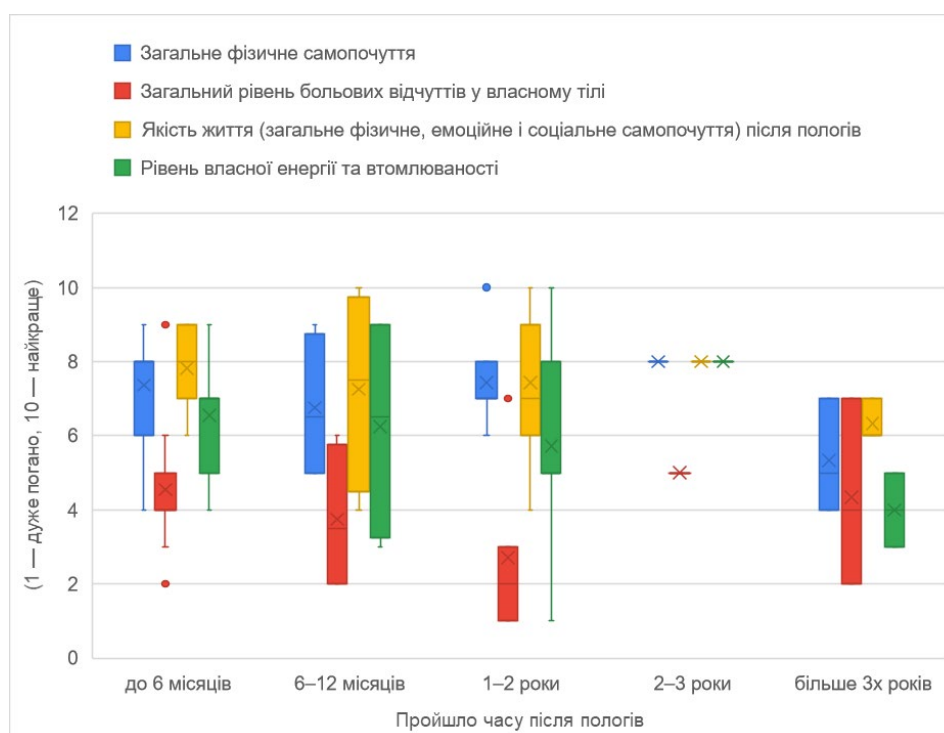


Рис. 2. Показники фізичного й емоційного станів жінок після пологів залежно від часу, що минув після пологів

Згідно з опитуванням, серед 208 жінок (рис. 3), які брали участь у дослідженні, лише 23,08% зазначили, що мають змогу відвідувати фізичного терапевта, оскільки в них є вільний час, фінансові ресурси, а також реабілітаційний центр, доступний за місцем

проживання. Натомість 26,92% респонденток відповіли, що не мають часу на таку терапію, ще 26,92% – що не мають ані часу, ані коштів. 19,23% респонденток вказали на відсутність реабілітаційних центрів у місці, де вони проживають.

Фізична терапія. Ерготерапія

Щодо місця, де жінки мають змогу пройти фізичну терапію (рис. 4), найбільша частка опитаних (46,15%) готова до занять удома за допомогою онлайн-програми. Водночас 26,92% готові й до занять удома за онлайн-програмою, і відвідувати реабілітаційні центри. 11,54% опитуваних готові проходити курс фізичної терапії суто у спеціалізованих реабілітаційних центрах.

У 2008 р. регуляторні органи США оприлюднили рекомендації щодо фізичної активності для американ-

ців (US department of health and human services, 2008), де, серед іншого, рекомендували жінкам після пологів приділяти принаймні 150 хвилин (2,5 години) на тиждень аеробному навантаженню помірної інтенсивності. За результатами опитування щодо обсягу часу, який жінки можуть приділяти реабілітаційним вправам протягом тижня (рис. 5), більшість (по 38,46%) мають лише до однієї години або 1–2 години на тиждень. 7,69% респонденток можуть виділити

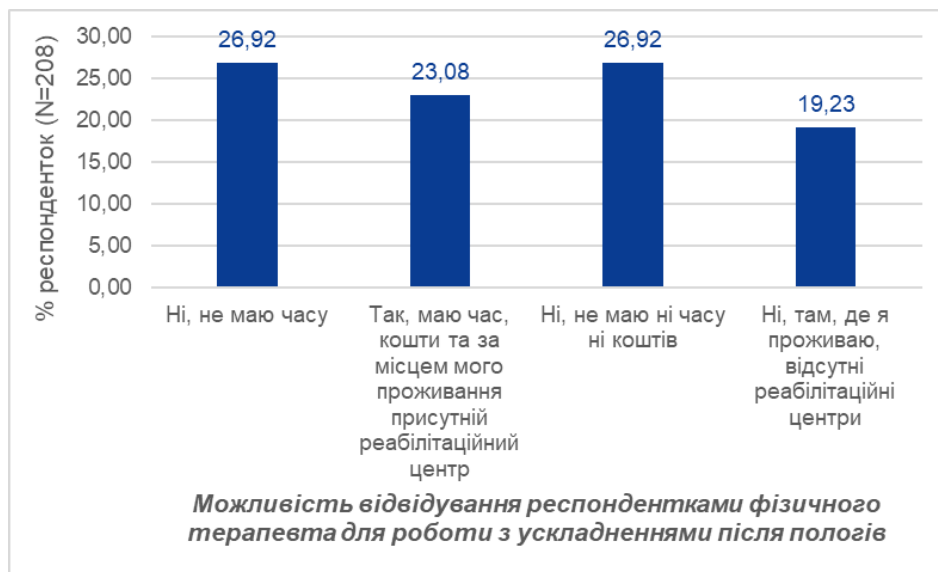


Рис. 3. Оцінювання можливості відвідування респондентками фізичного терапевта для роботи з ускладненнями після пологів

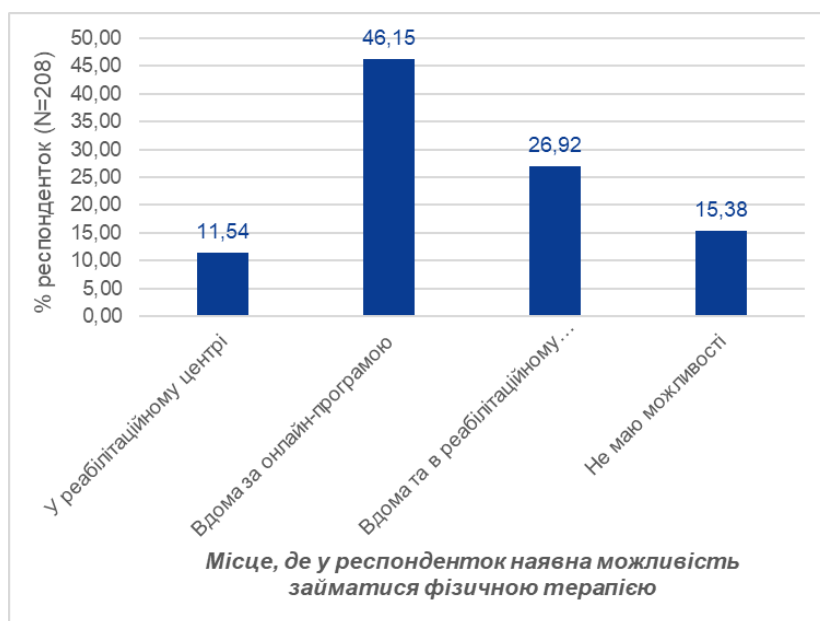


Рис. 4. Оцінювання місць, де респондентки можуть пройти фізичну терапію

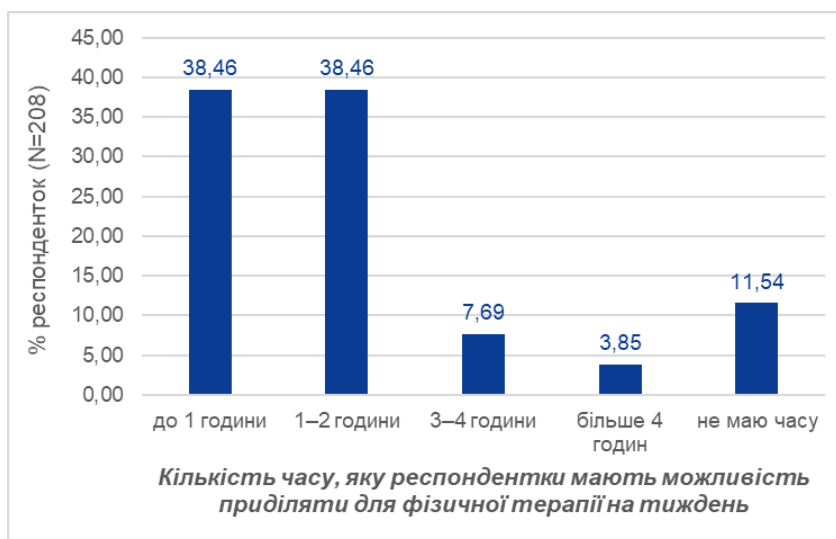


Рис. 5. Оцінювання кількості часу протягом тижня, яку респондентки можуть приділяти фізичній терапії

3–4 години на тиждень, лише 3,85% – більш ніж 4 години на тиждень. Водночас 11,54% жінок повідомили, що не мають часу на терапевтичні вправи взагалі. У дослідженні (Turner et al., 2023) зазначено, що для багатьох молодих мам регулярне відвідування фізичного терапевта стало практично неможливим через обмеження пересування, фінансові труднощі або перебування у віддалених населених пунктах (Volodina et al., 2017; Hladkykh et al., 2025; Tokar, 2025).

Висновки. Проведене дослідження виявило високий відсоток післяпологових ускладнень з боку опорно-рухового апарату (ОРА) серед жінок, незалежно від типу пологів, що свідчить про необхідність системного підходу до післяпологової реабілітації.

Найбільш поширеними скаргами серед учасниць були біль у попереку, слабкість м'язів живота, біль у грудному відділі хребта, біль у плечах і шиї та симптоми слабкості або нестабільності тазового дна, що підтверджує мультифакторний характер впливу пологів на ОРА. Кесарів розтин асоціюється зі слаб-

кістю тазового дна та діастазом (у малих вибірках, але 100% випадків). Найвища частота ускладнень фіксується в перші 6 місяців після пологів.

Аналіз залежності між типом пологів, наявністю ускладнень під час вагітності й під час пологів і наявністю окремих ускладнень ОРА, за допомогою критерію χ^2 , не виявив статистично значущого зв'язку в більшості випадків ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про значну поширеність функціональних і больових порушень після пологів, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення ефективних програм фізичної терапії, зокрема й дистанційних, для підтримки та відновлення здоров'я жінок у післяпологовому періоді.

46,15% респонденток готові приділяти час фізичній терапії вдома за онлайн-програмою, 26,92% готові як до занять удома за онлайн-програмою, так і відвідувати реабілітаційні центри, 65,38% готові взяти участь у програмі дистанційної фізичної терапії в рамках подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Chungade N. S., Mahishale A., Dalal A., Angolkar M. Prevalence of musculoskeletal pain syndrome in postpartum women. *Nep J Obstet Gynecol*. 2020. Iss. 15 (31). P. 34–36. <https://doi.org/10.3126/njog.v15i31.32901>.
- Darroch F., Roberts C., Jean-Pierre L., et al. Postpartum Women's Perceptions of Risk of Musculoskeletal Injuries in the Canadian Armed Forces: A Qualitative Research Study. *Armed Forces & Society*. 2025. Iss. 51 (1). P. 248–268. <https://doi.org/10.1177/0095327X231188457>.
- Fiat F., Merghes P. E., Scurtu A. D., Almajan Guta B., Dehelean C. A., Varan N., Bernad E. The Main Changes in Pregnancy – Therapeutic Approach to Musculoskeletal Pain. *Medicina*. 2022. Iss. 58. P. 1115. <https://doi.org/10.3390/medicina58081115>.
- Galkin O., Savchenko A., Nikitina K., Dugan O. Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *Ukrain'skyi Biokhimichnyi Zhurnal*. 2013. Vol. 85 (5). P. 81–87.
- Gallus K. M., Golberg K. F., Field R. Functional Improvement Following Diastasis Rectus Abdominus Repair in an Active Duty Navy Female. *Military Medicine*. 2016. Iss. 181. P. 8:e952. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-15-00387>.
- Hladkykh F., Liadova T., Matvieienko M., Vasylyev D. Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2025. Vol. 33 (1 (52)). P. 136–156. DOI: 10.26565/2313-6693-2025-52-12.

- Kyrylova O., Shestopalova L., Rublova T., Zolotarova T. Changes in the level of psychological traumatization of medical personnel working in Kharkiv under war conditions over the period from 2022 to 2023. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2024. Vol. 32 (1). P. 78–90. DOI: 10.46879/ukroj.1.2024.78-90.
- Lawson S., Sacks A. Pelvic Floor Physical Therapy and Women's Health Promotion. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2018. Iss. 63. № 4. P. 410–417. DOI: 10.1111/jmwh.12736.
- Puchyna O., Zadorozhna-Knyagnitska L., Cherepiekhina O., Natreba M., Gershanov A. Features of comprehensive rehabilitation of war veterans. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025. Vol. 3. P. 91–95. DOI: 10.31612/2616-4868.3.2025.12.
- Shapovalenko I. The course of metabolic complications under childhood obesity and overweight. *Odesa Medical Journal*. 2024. Vol. 4. P. 25–28. DOI: 10.32782/2226-2008-2024-4-4.
- To W. W., Wong M. W. Factors associated with back pain symptoms in pregnancy and the persistence of pain 2 years after pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003. № 82. P. 1086–1091. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0412.2003.00235.x>.
- Tokar P. Mathematical model for predicting the occurrence of preterm birth in women at risk based on the study of estradiol. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13 (1). P. 293–298. DOI: 10.21272/eumj.2025;13(1):293-298.
- Turner J., Clanchy K., Vincze L. Telehealth interventions for physical activity and exercise participation in postpartum women: A quantitative systematic review. *Preventive Medicine*. 2023. Iss. 167. P. 107413. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107413>.
- US department of health and human services, H.H.S. 2008. Physical activity guidelines for Americans. URL: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
- Vargo M. M., Robinson L. R., Nicholas J. J., et al. Postpartum femoral neuropathy: relic of an earlier era? *Arch Phys Med Rehabil*. 1990. № 71. P. 591–596.
- Volodina T., Korotkevich N., Romanyuk S., Galkin O., Kolybo D., Komisarenko S. Implementation of dietary supplements with effect of deintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 2017. Vol. 13 (6). P. 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041.
- Voroniuk Ye., Antonova-Rafi Yu. Hypermobility syndrome and the spectrum of excessive range of motion: a comprehensive review of current research. *Phytotherapy. Journal*. 2024. Vol. 3. P. 119–125. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-119.

REFERENCES

- Chungade, N.S, Mahishale, A., Dalal, A., & Angolkar, M. (2020). Prevalence of musculoskeletal pain syndrome in postpartum women. *Nep J Obstet Gynecol*. 15 (31). 34–36. DOI: 10.3126/njog.v15i31.32901.
- Darroch, F., Roberts, C., Jean-Pierre, L., et al. (2025). Postpartum Women's Perceptions of Risk of Musculoskeletal Injuries in the Canadian Armed Forces: A Qualitative Research Study. *Armed Forces & Society*. Vol. 51 (1). 248–268. DOI: 10.1177/0095327X231188457.
- Fiat, F., Merghes, P.E., Scurtu, A.D., Almajan Guta, B., Dehelean, C.A., Varan, N., Bernad, E. (2022). The Main Changes in Pregnancy – Therapeutic Approach to Musculoskeletal Pain. *Medicina*, 58, 1115. DOI: 10.3390/medicina58081115.
- Galkin, O., Savchenko, A., Nikitina, K., & Dugan, O. (2013). Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *Ukrain'skyi Biokhimichnyi Zhurnal*, 85 (5), 81–87.
- Gallus, K., Golberg, K., & Field, R. (2016). Functional Improvement Following Diastasis Rectus Abdominus Repair in an Active Duty Navy Female. *Military Medicine*, 181, 8: e952. DOI: 10.7205/milmed-d-15-00387.
- Hladkykh, F., Liadova, T., Matvieienko, M., & Vasylyev, D. (2025). Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*, 33 (1 (52)), 136–156. DOI: 10.26565/2313-6693-2025-52-12.
- Kyrylova, O., Shestopalova, L., Rublova, T., & Zolotarova, T. (2024). Changes in the level of psychological traumatization of medical personnel working in Kharkiv under war conditions over the period from 2022 to 2023. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*, 32 (1), 78–90. DOI: 10.46879/ukroj.1.2024.78-90.
- Lawson, S., & Sacks, A. (2018). Pelvic Floor Physical Therapy and Women's Health Promotion. *Journal of Midwifery & Women's Health*. Vol. 63, № 4, 410–417. DOI: 10.1111/jmwh.12736.
- Puchyna, O., Zadorozhna-Knyagnitska, L., Cherepiekhina, O., Natreba, M., & Gershanov, A. (2025). Features of comprehensive rehabilitation of war veterans. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 91–95. DOI: 10.31612/2616-4868.3.2025.12.
- Shapovalenko, I. (2024). The course of metabolic complications under childhood obesity and overweight. *Odesa Medical Journal*, 4, 25–28. DOI: 10.32782/2226-2008-2024-4-4.
- To, W.W., & Wong, M.W. (2003). Factors associated with back pain symptoms in pregnancy and the persistence of pain 2 years after pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82, 1086–91. DOI: 10.1046/j.1600-0412.2003.00235.x.
- Tokar, P. (2025). Mathematical model for predicting the occurrence of preterm birth in women at risk based on the study of estradiol. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13 (1), 293–298. DOI: 10.21272/eumj.2025;13(1):293-298.
- Turner, J., Clanchy, K., & Vincze, L. (2023). Telehealth interventions for physical activity and exercise participation in postpartum women: A quantitative systematic review. *Preventive Medicine*. Vol. 167, 107413. DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107413.
- US department of health and human services, H.H.S. 2008. Physical activity guidelines for Americans. Retrieved from: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
- Vargo, M.M., Robinson, L.R., & Nicholas, J.J., et al. (1990). Postpartum femoral neuropathy: relic of an earlier era? *Arch Phys Med Rehabil*. 71. 591–6.
- Volodina, T., Korotkevich, N., Romanyuk, S., Galkin, O., Kolybo, D., & Komisarenko, S. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of deintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*, 13 (6), 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041.
- Voroniuk, Ye., & Antonova-Rafi, Yu. (2024). Hypermobility syndrome and the spectrum of excessive range of motion: a comprehensive review of current research. *Phytotherapy. Journal*, 3, 119–125. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-119.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2025

Стаття прийнята до друку 08.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Дмитренко А.М. – ідея, проведення дослідження, написання статті;

Худецький І.Ю. – дизайн дослідження, коректування статті;

Мельник Г.В. – пошук літератури, анотації, висновки, резюме, аналіз, коректування статті.

Електронна адреса для листування з авторами: dmytrenko.andrey@gmail.com

UDC 82.288:631.559 (477)

Tetiana ANDRIANOVA*PhD, Principal Scientist at the Mycology Department, M.G. Kholodny Institute of Botany, National Academy of Sciences of Ukraine, Tereshchenkivska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 01601 (andrianova.tetiana@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-9590-3231**SCOPUS:** 23003557700

To cite this article: Andrianova T. (2025). Hryby, asotsiiiovani z *Vaccinium macrocarpon* v Ukraini, ta ekolohichni metody profilaktyky pisliabzbyralnoi hnyli plodiv [Fungi associated with *Vaccinium macrocarpon* in Ukraine and ecological methods for the prevention of post-harvest fruit rots]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 97–108, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-97>

FUNGI ASSOCIATED WITH *VACCINIUM MACROCARPON* IN UKRAINE AND ECOLOGICAL METHODS FOR THE PREVENTION OF POST-HARVEST FRUIT ROTS

Actuality. In recent years, the commercial cultivation of large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) has expanded across the depleted peatlands of northwestern Ukraine, particularly in the Rivne and Volyn regions. With yields reaching 5 to 10 metric tons per hectare, the crop demonstrates considerable potential. However, post-harvest fruit rot has become a significant limitation, negatively affecting the storage and marketability of fresh cranberries. The development of effective, environmentally safe methods to reduce fungal contamination is therefore highly relevant to sustainable cranberry production in Ukraine.

The purpose of the study was to identify fungal pathogens responsible for cranberry fruit rot and evaluate ecological post-harvest treatments to reduce their incidence.

Material and methods. Stored berries were analyzed for fungal colonization by various methods and were checked for fungal invasion caused by species of the genera *Allantophomopsis*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Coleophoma*, *Colletotrichum*, *Diaporthe*, *Discosia* and *Strasseria*. Besides, four ecological post-harvest cleaning treatments were tested for stored berries: (a) washing with clean water and drying at 45 °C for 2 minutes, followed by air drying at 20 °C; (b) sieve-showering at 45 °C for 2 minutes, then air drying at 20 °C; (c) washing and drying at 20 °C; and (d) washing followed by two-stage drying at 45 °C. Untreated berries served as a control. All samples were stored at 2–8 °C and 55–65% relative humidity.

Research results. An assessment of the degree of fungal damage showed that untreated fruits quickly rotted and were characterized by active development of internal mycelium. By microscopy method and isolation into pure culture, it was identified that large cranberry berries were affected by fungi of the species *Alternaria* spp., *Botrytis cinerea*, *Cladosporium* spp., *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, and *Diaporthe vaccinii*. Notably, *C. acutatum* and *D. vaccinii* were recorded in Ukraine for the first time. Fungal assessments showed that untreated berries exhibited rapid rot and significant internal mycelial development. Among the tested fruit's treatments, the fourth method – dual-stage thermal drying at 45 °C – proved most effective. It substantially reduced external contamination by peat particles, plant debris, and fungal spores, and also inhibited internal fungal growth in berries. Other methods showed partial efficacy, with variable suppression of rot symptoms.

Conclusion. This study is the first to investigate fungi associated with the North American species *Vaccinium macrocarpon* in Ukraine. For the first time, post-harvest rots of cultivated *V. macrocarpon* were studied, revealing four pathogenic species – *Botrytis cinerea*, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, and *Diaporthe vaccinii* – which cause bitter, ripe, viscid, and yellow fruit rots during storage. Notably, *C. acutatum* and *D. vaccinii* are new for mycobiota of Ukraine. The dual-stage thermal-air drying treatment at 45 °C proved to be an effective ecological approach for reducing post-harvest fungal deterioration in cranberry fruits. The method has its practical potential as low-impact and eco-friendly strategy for reducing post-harvest fungal infections of cranberries.

Key words: cranberries, Ascomycota, biodiversity, post-harvest cleaning, organic berries, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, *Diaporthe vaccinii*.

Тетяна АНДРІАНОВА

кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу мікології, Інститут ботаніки імені М.Г. Холодного Національної академії наук України, вул. Терещенківська, 2, м. Київ, Україна, 01601 (andrianova.tetiana@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9590-3231

SCOPUS: 23003557700

Бібліографічний опис статті: Андріанова Т. (2025). Гриби, асоційовані з *Vaccinium macrocarpon* в Україні, та екологічні методи профілактики післязбиральної гнилі плодів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 97–108, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-97>

ГРИБИ, АСОЦІЙОВАНІ З *VACCINIUM MACROCARPON* В УКРАЇНІ, ТА ЕКОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯЗБИРАЛЬНОЇ ГНИЛІ ПЛОДІВ

Актуальність. Останніми роками промислове вирощування журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) активно поширюється на виснажені торфовища північно-західної України, зокрема в Рівненській і Волинській областях. Урожайність культури цієї журавлини сягає 5–10 тон з гектара, що свідчить про її високий потенціал. Водночас суттєвим обмеженням стало післязбиральне загнивання плодів, яке негативно впливає на зберігання та реалізацію свіжої журавлини. Тому розроблення ефективних, екологічно безпечних методів зменшення грибного ураження є край актуальним для сталого розвитку промислового вирощування журавлини в Україні.

Мета дослідження – ідентифікувати гриби, які уражують плоди журавлини великоплідної під час зберігання, та підібрати екологічний метод обробки для зменшення ушкодження плодів.

Матеріал і методи. Зразки зібраних плодів журавлини аналізували на наявність грибного ураження різними методами, перевіряли на наявність видів таких родів: *Allantophomopsis*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Coleophoma*, *Colletotrichum*, *Diaporthe*, *Discosia* та *Strasseria*.

Окрім того, було випробувано чотири екологічні методи післязбирального очищення плодів журавлини:

- миття чистою водою і сушіння за 45 °C протягом 2 хвилин із подальшим сушінням на повітрі за температури 20 °C;
- обробка на ситі водою температурою 45 °C протягом 2 хвилин і досушування за температури 20 °C;
- миття та сушіння за 20 °C;
- миття та двоступеневе сушіння за 45 °C.

Необроблені плоди слугували контролем. Усі зразки зберігалися за температури 2–8 °C та відносної вологості 55–65%.

Результати дослідження. Оцінювання ступеня грибного ураження показало, що необроблені плоди швидко загнивали та характеризувались активним розвитком внутрішнього міцелію. Методами мікроскопіювання та виділення в чисту культуру встановлено, що плоди журавлини уражувались грибами *Alternaria* spp., *Botrytis cinerea*, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum* і *Diaporthe vaccinii*. Серед досліджених методів очистки найбільш ефективним виявився четвертий – двоступеневе термічне сушіння плодів довітрям за 45 °C довів свою ефективність як екологічний спосіб зменшення післязбирального ураження журавлини патогенними грибами. Цей метод має практичний потенціал як маловитратна й екологічно безпечна стратегія для зменшення післязбирального ураження журавлини грибними гнилями.

Висновок. У цьому дослідженні вперше в Україні вивчено гриби, асоційовані з північноамериканським видом *Vaccinium macrocarpon*. Уперше досліджено післязбиральні гнилі плодів культури *V. macrocarpon*, виявлено чотири патогенні види – *Botrytis cinerea*, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum* і *Diaporthe vaccinii*, які спричиняють гнилі під час зберігання – гірку, перезріту, липку та жовту. Види *C. acutatum* та *D. vaccinii* є новими для мікобіоти України. Метод двоступеневого термічного сушіння плодів довітрям за 45 °C довів свою ефективність як екологічний спосіб зменшення післязбирального ураження журавлини патогенними грибами. Цей метод має практичний потенціал як маловитратна й екологічно безпечна стратегія для зменшення післязбирального ураження журавлини грибними гнилями.

Ключові слова: журавлина, Ascomycota, біорізноманіття, післязбиральне очищення, органічні ягоди, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, *Diaporthe vaccinii*.

Introduction. Actuality. Berry producing plants of the genus *Vaccinium* L. (Ericaceae) are well known and have long been used as a food and medicinal plants. Native for the territory of Ukraine are small-fruited cranberries (*Vaccinium microcarpum* (Turcz. ex Rupr.) Schmalh.), bilberries (*V. myrtillus* L.), marsh cranberries (*V. oxycoccos* L.), blueberries (*V. uliginosum* L.) and lingonberries (*V. vitis-idaea* L.) that are components of coniferous and mixed forests, bog ecosystems.

Most peat bogs serve as ecological niches for cranberries (*Vaccinium oxycoccos* and *V. microcarpum*), pri-

marily located in the Polissia natural zone of Ukraine (Rivne, Volyn, and Zhytomyr regions), as well as at higher elevations in the Carpathian Mountains (Ivano-Frankivsk and Zakarpattia regions). Historically, marsh cranberries have thrived and fruited naturally on sphagnum bogs for thousands of years. During the fruiting period, local populations do not apply pesticides in wild bog habitats, and cranberries continue to grow successfully under these natural conditions (Kozyakov et al., 1974; Vasyuk et al., 2014; Balabak et al., 2016). At the same time, the natural distribution of wild marsh

cranberries (*V. oxycoccos*) has declined in recent decades, largely due to intensive peat extraction for agricultural purposes in Ukraine. Concurrently, some *Vaccinium* species are now cultivated on peat bog plantations, including introduced species such as the large-fruited cranberry (*V. macrocarpon* Aiton) from North America.

Approximately 30 species of phytopathogenic fungi from the phyla Ascomycota and Basidiomycota have been identified in association with *Vaccinium* species in Ukraine. Notable ascomycetous species of fungi include *Coccomyces leptideus* (Fr.) B. Erikss., *Cytospora vaccinii* Died., *Encoeliopsis rhododendri* (Ces. & De Not.) Nannf., *Mycosphaerella stemmatea* (Fr.) Romell, *M. vaccinii* (Cooke) J. Schröt., *Myxothyrium leptideum* (Fr.) Bubák & Kabát, *Phacidium vaccinii* Fr., *Podosphaera myrtillina* Kunze, *Sphaerella myrtillina* Pass., *Sphaerocista schizothecioides* Preuss, *Sporomega degenerans* (Kunze) Corda, and *Terriera cladophila* (Lév.) B. Erikss., as well as basidiomycetous species such as *Exobasidium vaccinii* (Fuckel) Woronin, *E. vaccinii-uliginosi* Boud., and *Naohidemyces vaccinii* (Jørst.) S. Sato, Katsuya & Y. Hirats. ex Vanderweylen & Fraiture, among others (Chmielewski, 1910; Girzitska, 1929; Fungi of Ukraine, 1996; Andrianova & Minter, 2005; Andrianova, 2010; Zykova, 2015; Heluta et al., 2019; Yukhnenko & Andrianova, 2021; Heluta et al., 2024). The fungi that invade marsh cranberries are relatively infrequent. Among the few commonly reported invasions of *Vaccinium oxycoccos* are fungi *Diplodina myrtilli* (Oudem.) Allesch. and *Monilinia oxycocci* (Woronin) Honey, with the latter specifically detected on cranberry berries (Fungi of Ukraine, 1996).

Environmental changes also exert a significant influence on cranberry fructification. In particular, direct solar radiation and overheating induce physiological stress in the plants, increasing their vulnerability and susceptibility to fungal infections. This pattern was observed during the anomalously hot summers from 2018 to 2024, which resulted in considerable losses of marsh cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) populations growing on swampy hummocks in the Rivne and Volyn regions of Ukraine.

The introduction of new *Vaccinium* species and cultivars into the Ukrainian Polissia may facilitate the migration of phytopathogenic fungi associated with these berry plants, as well as the potential invasion of alien cranberries by native representatives of mycobiota known from other *Vaccinium* hosts. This dynamic raises important concerns regarding plant health and ecosystem stability. Therefore, particular attention should be in studying fungi diseases and post-harvest rots affecting large cranberry (*V. macrocarpon*), which has been recently

introduced and is cultivated on plantations established in wetland areas reclaimed after peat extraction in north-western Ukraine (Polissia region).

Recent studies in Latvia, Poland, and the United States have addressed similar issues regarding fungal diseases and fruit rot in cultivated cranberry (*Vaccinium macrocarpon*). For instance, research by Johnson-Cicalese et al. (2009) emphasized breeding for resistance to fruit rot in cranberries. Additionally, Polish and Latvian studies have documented the diversity and pathogenicity of fungi such as *Diaporthe vaccinii* and *Coleophoma empetri*, and were presented for the first time in Ukraine in this study. These findings underline the global significance of cranberry fruit rot and the importance of developing effective post-harvest solutions.

The purpose of study is to investigate the species composition of fungi associated with fruit rot in cultivated large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) under the conditions of northwestern Ukraine and to evaluate the effectiveness of ecological post-harvest treatment methods for reducing fungal contamination and improving fruit storability. Particular attention is given to identifying newly recorded phytopathogenic fungi in Ukraine and assessing their potential impact on the storage quality of cranberry berries. The study also seeks to determine low-impact, environmentally friendly approaches for managing post-harvest losses in the context of cranberry cultivation on reclaimed peatlands in the Polissia region.

Materials and research methods. The study was conducted on large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) cultivated in experimental plots established in wetland areas reclaimed after peat extraction. The tested cultivars included the early-ripening “Wilcox” and the mid-season cultivars “Bergman” and “Stevens”. The research sites were located near the villages of Verbivka (Sarny district, Rivne Oblast), Sekun’ (Kovel’ district, Volyn Oblast), Galuzia (Kamin’-Kashyrskyi district, Volyn Oblast) during 2019–2020, and near the settlement of Manevychy (Kamin’-Kashyrskyi district, Volyn Oblast) in 2024. The cranberries were cultivated on plots without winter flooding.

Berries of the “Wilcox” cultivar, selected for their higher commercial potential, were chosen for further investigation of fungal invasion presence and development. Harvesting was performed manually. The collected berries were cleaned of leaves and dry debris by air winnowing near the plantation, then packed in polyethylene-lined bags (10–12 kg each) and transported to a storage facility. There, samples were taken to assess the effects of post-harvest cleaning on long-term storage performance and development of fungi.

Post-harvest treatment of fruits. Two separate experiments were conducted to evaluate the effects of different post-harvest treatments on the development of fruit rots in large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during storage.

Experiment 1 was started in late October 2019 and continued up to March 2020. It was four-month experiment based on fresh berries harvested in autumn 2019. From each 10 kg box of cranberries, 1 kg samples were taken (approximately 1000 fruits per sample, with an average fruit weight of 1 g; range: 0,8–1,3 g). Sampled berries were washed with clean water and air-dried at 45 °C for 2 minutes, then stored in plastic containers at a temperature of 2–8 °C. The quality of stored berries was assessed monthly, and the number of rot-affected fruits was recorded.

Experiment 2 focused on berries harvested in January 2020 and involved various post-harvest cleaning methods. The treatments were as follows:

1. Treatment 1 – Berries washed with clean water, air-dried at 45 °C for 2 minutes, then further air-dried at 20 °C.
2. Treatment 2 – Berries placed in a sieve layer (5–7 cm thick), rinsed with a water shower at 45 °C for 2 minutes, then air-dried at 20 °C.
3. Treatment 3 – Berries washed with 20 °C water for 2 minutes, then air-dried at 20 °C.
4. Treatment 4 – Berries washed with clean water, air-dried at 45 °C for 2 minutes, followed by a second air-drying step at 45 °C (fig. 1-A).
5. Control – Berries not subjected to any post-harvest cleaning.



Fig. 1. Storage of *Vaccinium macrocarpon* fruits after post-harvest treatment at 2–8 °C.

A – view of large cranberry berries one month after four different variants of cleaning treatments (see text for details). B – storage conditions for the samples: 2–8 °C and 55–65% relative humidity

All treated and control samples were stored at 2–8 °C with relative humidity maintained between 55–65% (fig. 1-B). Assessments were carried out monthly. The presence of rot symptoms was recorded, and primary fungal pathogens were identified from symptomatic fruits. The effectiveness of each treatment was evaluated based on the incidence of visible rot symptoms, the average infection rate by major fungal pathogens, and the extent of fungal mycelial development within fruit tissues, following the procedures (Kozyakov et al., 1974; Khomich, Tkach, 2009).

Fungi identification and cultivation. Fungi associated with cranberry (*V. macrocarpon*) berries were identified using two complementary methods. The post-harvest treatment protocols and fungal isolation techniques used in this study were partially adapted from standard procedures previously described by (Kozyakov et al., 1974) and (Khomych & Tkach, 2009), with modifications developed by the author. These methods were selected due to their applicability to field-collected cranberry fruits and relevance to ecological storage practices. Alternative methods such as chemical disinfection or fungicide application were not considered due to the organic status of the experimental plots.

The first method involved direct microscopic examination of fungal structures in damaged berry tissues. This included observation under a dissecting microscope and standard light microscopy of specimens finely sectioned and mounted in water or 5% aqueous lactic acid solution, or 1% cotton blue in lactophenol. The names of fungal species used in this study follow the nomenclature standards established by the MycoBank database (<http://www.mycobank.org>).

Following microscopic identification, attempts were made to isolate the observed fungi in pure culture using standard potato dextrose agar (PDA) medium. Large tissue segments or entire affected berries were surface-sterilized with 70% ethanol followed by a 40% aqueous formaldehyde solution, rinsed with sterile water, and placed on PDA in Petri dishes. Noticeable mycelial growth typically developed from the treated berries within 3–5 days of incubation at 22–25 °C, in the dark. Inoculum from distinct fungal colonies was then subcultured onto fresh PDA plates and incubated at 25 °C in darkness for 7–14 days.

The second method focused on assessing the incidence of fungi development on berry surfaces following post-harvest cleaning treatments, without dissection or surface sterilization. Fungi were cultivated directly on PDA under dark conditions at 25 °C for 14–20 days. Identification was based on colony and spore morphology, type of sporulation.

Research results and their discussion. Cultivation of the large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) was initiated in Ukraine in the mid-1980 years (Konovalchuk, 2002), though still is not much developed and stands do not occupy large areas. Yield assessments of the studied *V. macrocarpon* cultivars indicated that their productivity on experimental plots in the Rivne and Volyn regions ranged from 470 to 960 g/m² in 2019–2020. In contrast, the productivity of wild native cranberry species (*V. oxycoccos* and *V. microcarpum*), which grow in natural peat bogs of the same regions, is significantly lower – reaching up to only 70 g/m². Currently, wetlands reclaimed after peat extraction cover thousands of hectares in the Rivne, Volyn, and Zhytomyr regions, and are considered promising areas for the large-scale cultivation of *V. macrocarpon* in Ukraine (Lavrenyuk & Konovalchuk, 2015).

Post-harvest losses were recorded during berry storage, primarily due to infections caused by pathogenic fungi. Cranberry fruit rot was observed in harvests from multiple years (2019, 2020, and 2024) and throughout the storage period. The initial experiment was conducted using berries of the “Wilcox” cultivar manually harvested in October 2019. These samples underwent post-harvest treatment using the first method (Experiment 1), while the control group consisted of berries that were air-cleaned by blowing, without additional treatment. All samples were stored at 2–8 °C with 55–65% relative humidity. After one month of storage, only 4,3% of the treated berries showed signs of fruit rot. By the end of the third month, the proportion of affected berries increased to 21,1%. In contrast, a significantly higher incidence of infection was observed in the control group, with 8,3% of berries affected after one month and 26,8% after three months of storage (table 1).

It should be noted that in all treated samples, a subset of berries exhibited black discoloration and signs of rot during the storage. These symptoms closely resembled black fruit rot, a known postharvest disease caused by the fungi *Allantophomopsis cytisporea* (Fr.) Petr. and *Strasseria geniculata* (Berk. & Broome) Höhn. (Polashock et al., 2017).

Blackened berries (Fig. 2-C) were observed in low quantities – approximately 0,8% in treated samples and 1,9% in the control – after one month of storage, increasing to 3,5% after three months. However, the above-mentioned pathogens were not conclusively identified in these cases, and no other fungi produced visible fruiting bodies on or within the tissues of the blackened berries. Detailed examination of the infected fruits under a light microscope, combined with isolation of the fungi on potato dextrose agar (PDA), revealed the presence of a pathogenic fungus exhibiting morphological and symptomatic characters consistent with *Colletotrichum acutatum* J.H. Simmonds, a known causative agents of cranberry fruit bitter rot (fig. 2-C).



Fig. 2. Symptoms of fruit rots in *Vaccinium macrocarpon* berries that developed after post-harvest treatment and subsequent three-month storage:

- A – ripe rot of *Coleophoma empetri*, with small black spots, later black; B – viscid rot of *Diaporthe vaccinii*;
C – bitter rot of *Colletotrichum acutatum*;
D – yellow rot of *Botrytis cinerea* and other fungi

In addition to bitter fruit rot, some berries exhibited symptoms of viscid fruit rot and yellow fruit rot. Fur-

Table 1

Incidence of *V. macrocarpon* fruit rot during storage at 2–8 °C and 55–65% relative humidity, depending on post-harvest treatment

Treatment method	Storage duration	Healthy, unaffected berries ¹ (number / %)	Infected berries (number / %)	Total berries (number / %)
Cleaned with pure water, air-dried at 45 °C (2 min)	1 month	957 / 95,7%	43 / 4,3%	1 000 / 100%
Control (air-cleaned only)	1 month	917 / 91,7%	83 / 8,3%	1 000 / 100%
Cleaned with pure water, air-dried at 45 °C (2 min)	additional 3 months	789 / 78,9%	211 / 21,1%	1 000 / 100%
Control (air-cleaned only)	additional 3 months	732 / 73,2%	268 / 26,8%	1 000 / 100%

¹ Healthy, unaffected by fungi, berries included only those that met the Ukrainian state standard requirements as defined in DSTU 5035:2008 – Cranberry Fresh (2008).

ther examination during storage period helped to reveal in berries the presence of the fungi *Diaporthe vaccinii* Shear (fig. 2-B) and *Botrytis cinerea* Pers. (fig. 2-D) as the causal agents of viscid and yellow fruit rots, respectively. During the development of viscid fruit rot caused by *D. vaccinii*, spores of *Alternaria* sp. were occasionally observed on affected berries; however, following surface sterilization, the fungus did not produce mycelium in culture, suggesting it was not actively involved in the infection process. Some rotten berries exhibited softened lesions beneath the epidermal tissue layer, with immersed conidiomata of *Coleophoma empetri* (Rostr.) Petr., which caused fruit ripe rot (fig. 2-A).

A substantial number of both historical and recent publications have addressed fungi associated with *Vaccinium* species and the various rots and other plant diseases they cause, often presenting differing viewpoints interpretations among research groups. Numerous studies have investigated pathogenic fungi affecting large cranberry during growth and storage across various countries in the Northern Hemisphere, particularly in Canada and the United States, where the plant is native. To date, approximately 20 fungal species have been identified as causal agents of storage-related diseases in *V. macrocarpon* (Olatinwo et al., 2003; Vilka et al., 2009b; Vilka & Bankina, 2013; Polashock et al., 2017).

In Europe, research on the pathogenic fungi causing fruit rot complex of cultivated large cranberry started in Latvia in 2006. The list of identified fungi includes *Allantophomopsis cytisporae*, *Botrytis cinerea*, *Coleophoma empetri*, *Diaporthe vaccinii* (syn. *Phomopsis vaccinii* Shear), *Discosia artocreas* (Tode) Fr., *Godronia cassandrae* Peck (syn. *Fusicoccum putrefaciens* Shear), *Pestalotia vaccinii* (Shear) Guba, *Phyllosticta elongata* Weid., and *Physalospora vaccinii* (Shear) Arx & E. Müll. (syn. *Acanthorhynchus vaccinii* Shear) (Vilka et al., 2009a; Vilka & Bankina, 2013). In Poland, during the 2013–2014 growing seasons, a type of viscid fruit rot was observed. Subsequent fungal isolation and ITS rDNA analysis revealed a complex infection caused by *Diaporthe vaccinii* and *D. eres* Nitschke (Michalecka et al., 2017). More recent molecular identification of fungi from *V. macrocarpon* plantations in Poland indicated the potential presence in fruits of large cranberry such fungal species as *Aspergillus creber* Jurjević, S.W. Peterson & B.W. Horn, *A. versicolor* (Vuill.) Tirab., *Penicillium chrysogenum* Thom, *P. corylophilum* Dierckx, *Pestalotiopsis scoparia* Maharachch., K.D. Hyde & Crous, *P. unicolor* Maharachch. & K.D. Hyde, *Physalospora vaccinii*, and *Simplicillium aogashimaense* Nonaka, Kaifuchi & Masuma. Leaves of large cranberry harbor a more diverse mycobiota. One-year-old leaf tissues were found to contain

Apiospora guangdongensis C.F. Liao & Doilom, *Didymella prosopidis* (Crous & A.R. Wood) L.W. Hou, L. Cai & Crous, *Epicoccum layuense* Qian Chen, Crous & L. Cai, *E. tritici* Henn., *Penicillium onobense* C. Ramírez & A.T. Martínez, as well as unidentified species of *Discosia* and *Neopestalotiopsis*. In two-year-old plants, *Diaporthe vaccinii*, possibly *D. eres*, *Alternaria geophila* Dasz., *A. senecionicola* E.G. Simmons & C.F. Hill, *Aspergillus aflatoxiformans* Frisvad, Ezekiel, Samson & Houbroken, *A. flavus* Link, *A. fumigatus* Fresen., *A. pipericola* Frisvad, Samson & Houbroken, and *A. sydowii* (Bainier & Sartory) Thom & Church were detected. Three-year-old plants exhibited ITS regions closely matching *Aspergillus aflatoxiformans*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. pipericola*, *Diaporthe eres*, *Penicillium corylophilum*, *Pestalotiopsis scoparia*, *P. unicolor*, and *Physalospora vaccinii* (Oksińska et al., 2024)..

The natural conditions in Ukraine are comparatively drier and more continental than in other European regions where *Vaccinium macrocarpon* plantations are located, which may influence the diversity of associated fungal species. As this is the first study on fungi associated with *V. macrocarpon* in Ukraine, a preliminary list of the main identified species is presented below, along with their morphological characteristics and growth features in culture.

1. *Botrytis cinerea* Pers., *Synopsis Methodica Fungorum* (Göttingen). 2: 690 (1801).

Conidiophores branched, smooth, pale brown, 15–18 µm thick, various length, with a stipe and branches. Conidia colourless, dry, obovoid to ellipsoid, smooth, 6–14 (16) x 4–6 µm, with protuberant hila.

In culture on PDA, colonies were grey to dark grey, cottony at 22–25 °C, in the dark. The strain was not forming sclerotia.

Distribution in Ukraine. The species is widely distributed across Ukraine.

Occurrence on *V. macrocarpon*: Rivne oblast, Sarny district, Verbivka village, 08.10.2019; Volyn oblast, Kamin-Kashyrsky district, Manevichy village, 02.10.2024.

Notes. The fungus is commonly found on various substrates and host plants. Its presence on *Vaccinium* berries has also been reported in neighboring European countries, including Belarus, Latvia, and Russia (Vilka et al., 2009b).

2. *Coleophoma empetri* (Rostr.) Petr., *Annales Mycologici*. 27 (5/6): 331 (1929). – *Septoria empetri* Rostr., *Meddr Grønland, Biosc.* 3: 574 (1888). – *Rhabdospira empetri* (Rostr.) Kuntze, *Revis. gen. pl.* (Leipzig) 3 (3): 511 (1898). – *Rhabdostromina empetri* (Rostr.) Died., *Annls mycol.* 19 (5–6): 297 (1921). –

Sporonema oxycocci Shear, *Bull. Torrey bot. Club.* 34 (6): 308 (1907).

Conidiomata immersed, subepidermal, pycnidial, flattened, brown, about 100 µm in diam, with uneven thickening of the dark brown wall in basal part, unilocular, ostiolate. Conidiophores lageniform, slightly colored, brownish. Paraphyses cylindrical to obclavate, among conidiophores. Conidiogenous cells small, 4–5 x 3,0–3,5 µm, enteroblastic, phialidic. Conidia colourless, cylindrical, unicellular, 10–12 (14) x 2,0–2,5 (3,0) µm, with obtuse apex, acute base, smooth, straight.

In culture on PDA, colonies were initially whitish, later becoming dark grey, thick, slightly raised, and cottony in texture at 22–25 °C, in the dark.

Distribution in Ukraine. Polissya, Crimea.

Occurrence on *V. macrocarpon*: Rivne oblast, Sarny district, Verbivka village, 08.10.2019.

Notes. The fungus is widespread and occurs in both the Northern and Southern Hemisphere, with a broad host range. It has been reported in Ukraine and neighboring countries on different host plants as well (Sutton, 1980; Dudka et al., 2004; Polashock et al., 2009, 2017; Farr, Rossman, 2020). Incidence of *C. empetri* varied between years in Latvia and reached 1,2–21,0% in storage (Vilka, Bankina, 2013).

3. *Colletotrichum acutatum* J.H. Simmonds, *Queensland Journal of Agricultural and Animal Science.* 25: 178A (1968). – *Colletotrichum acutatum* J.H. Simmonds, *Queensland Journal of Agricultural and Animal Science.* 22: 458 (1965), nom. inval. – *Colletotrichum acutatum* f. *pineum* Arx, *The genera of fungi sporulating in pure culture*: 222 (1981), nom. inval. – *Glomerella acutata* Guerber & J.C. Correll, *Mycologia.* 93 (1): 225 (2001).

Conidiomata not clearly detectable, pale brown, acervular, subcuticular, dehiscence irregular. Conidiophores in aggregations, immersed, lageniform, colorless, septate, smooth. Conidiogenous cells not clearly separated from other cells, enteroblastic, phialidic. Conidia fusiform, colorless, unicellular, 6,0–9,0 (10,0) x 3,0–3,5 (4,5) µm, with acute apex and base, smooth, straight. Appressoria present, pale brown.

In culture on PDA, colonies exhibited pale grey-yellowish initial mycelium with a slightly orange reverse side, effuse; later turned greenish-grey, with limited aerial mycelium, eventually becoming blackish-grey when incubated at 22–25 °C, in the dark (Fig. 3-B).

Distribution in Ukraine. Occurrence on *V. macrocarpon*: Volyn oblast, Kamin-Kashyrsky district, Galuziya village, 14.10.2019; Manevichy village, 02.10.2024.

Notes. The fungus clearly belongs to the *Colletotrichum acutatum* species complex (Damm et al., 2012).

The species *C. acutatum* s. str. is more often registered in Canada and the USA on species of *Vaccinium*, though it is known in the Netherlands, Norway and Spain on the same hosts (Oudemans et al., 1998; Olatinwo et al., 2003; Damm et al., 2012; Farr, Rossman, 2020). Another member of the complex, *Colletotrichum fioriniae* (Marcelino & Gouli) Pennycook, is associated in its development with *Vaccinium* and other host plants in temperate regions. Several *C. acutatum* strains, isolated from *Vaccinium* species of different geographical origin, have been reidentified as *C. fioriniae* upon further analysis. The fungus *C. fioriniae* was collected on *Vaccinium* species in Europe, including Italy and Poland (Damm et al., 2012). These findings suggest that additional *Colletotrichum* species may be present on cranberries in Ukraine.

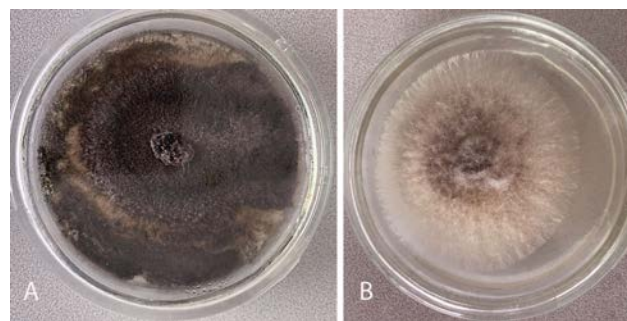


Fig. 3. Cultures of fungi isolated from fruit rots of *Vaccinium macrocarpon* on potato dextrose agar (PDA) at 25 °C.

A – *Diaporthe vaccinii*; B – *Colletotrichum acutatum*

4. *Diaporthe vaccinii* Shear, in Shear, Stevens & Bain, *Technical Bulletin of the United States Department of Agriculture.* 258: 1 (1931). – *Phomopsis vaccinii* Shear, N.E. Stevens & H.F. Bain, *Technical Bulletin of the United States Department of Agriculture.* 258: 7 (1931).

Conidiomata immersed, aggregated, eustromatic, brown, pycnidial, globose, 300–400 µm in diam, unilocular, ostiolate. Conidiophores lageniform, cylindrical, colorless, 10–12 µm. Conidiogenous cells enteroblastic, phialidic. Alpha conidia fusiform, elliptical, colorless, unicellular, 5,5–8,0 (9,0) x 2,5–3,5 (4,0) µm, smooth, straight, guttulate. Beta conidia filiform, colorless, unicellular, 7,5–11,0 x 0,5–0,8 µm, curved or hook-shaped (hamate).

In culture on PDA, colonies were initially whitish, later becoming blackish-grey, thick, prostrate, cottony in texture, with a zonate appearance and some immersed sporulation (Fig. 3-A).

Distribution in Ukraine. Occurrence on *V. macrocarpon*: Rivne oblast, Sarny district, Verbivka village, 08.10.2019.

Notes. *Diaporthe vaccinii* is a fungus with a temperate distribution in the Northern Hemisphere. Its occurrence on *Vaccinium* species has been reported in several European countries, including Belarus, Germany, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Poland, Romania, Russia, UK (Wilcox, Falconer, 1961; Teodorescu et al., 1985; Farr et al., 2002; Kačergius et al., 2004; Vilka et al., 2009a; Vilka, Bankina, 2013; Narouei-Khandan et al., 2017).

Large cranberry fruit rot is a complex disease caused by different groups of fungi. One group initiates visible damage in the field, known as field rots, while another group causes deterioration during storage, referred to as storage rots. Additionally, a group of fungi with uncertain pathogenicity are frequently isolated from rotting berries (Oudemans et al., 1998). The full list of fungi affecting cranberry fruit includes approximately 35 species, which ecologically fall into the categories of hemibiotrophs, saprotrophs, and necrotrophs (McManus et al., 2003; Lombard et al., 2014; Polashock et al., 2017; Oksińska et al., 2024). However, fruit rots are most commonly associated with around 15 species of ascomycetous fungi (Oudemans et al., 1998; McManus et al., 2003; Aghel et al., 2023). These rots significantly reduce crop yield and shorten the shelf life of cranberries. The composition of pathogenic fungi species complexes varies among cranberry-growing regions, and fungi have been isolated from both visibly rotted and apparently healthy berries. Advances in molecular identification methods have expanded the known diversity of associated fungal species (Lombard et al., 2014; Oksińska et al., 2024).

In Ukrainian samples of cultivated large cranberry, the identified fungi were primarily phytopathogens associated with field rots, including *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, and *Diaporthe vaccinii*. Among these, only *C. empetri* is typically linked to storage rot. The collected data showed that the proportion of visibly damaged berries remained relatively low (4,3% – cleaned, and 8,3% – control, Table 1) after one month of storage. However, symptoms increased with extended storage duration, accompanied by secondary fungal infections – most notably *Botrytis cinerea*, which can be associated with mechanical injury to berries (Polashock et al., 2017), as well as fungi of uncertain pathogenicity such as species of *Alternaria*, *Cladosporium*, and *Penicillium*.

The second pilot study was conducted from January to March 2020. It was based on fresh berries that had been manually harvested on January 12, 2020, as well as stored berries from the harvest of October 7–15, 2019. Samples were taken from healthy, sorted berries to assess the effect of different post-harvest cleaning methods on fungal infestation and the frequency of

fungal colony development in agar medium. For each treatment, 50 fruits were used. Whole berries of *V. macrocarpon*, cleaned using the four previously described methods, were plated directly onto Petri plates with PDA and incubated for 20 days at 25 °C in dark, without fruit dissection or additional surface sterilization. The number and type of fungal colonies isolated in pure culture served as indicators of the effectiveness of the cleaning methods.

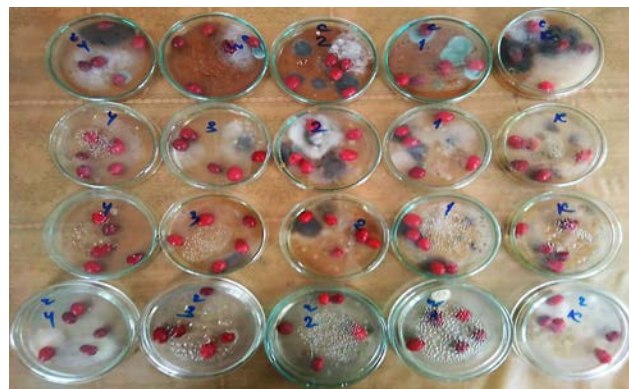


Fig. 4. Development of fungi colonies from the surfaces of post-harvest cleaned *Vaccinium macrocarpon* berries subjected to various experimental treatments, cultured on PDA at 25 °C.

Petri dish labels indicate the treatment variants listed in table 2

The incidence of fruit rots and fungal development in pure culture 20 days after post-harvest treatment of fresh berries is presented in table 2 and fig. 4. In addition to assessing the effects of the four primary treatments (variants 1–4) and the control – based on berries harvested in January 2020 – treatments 1 and 2 were also applied to berries harvested in October 2019. Furthermore, berries with early signs of rot were included as variant 6.

Assessment of fungi rot symptoms on *V. macrocarpon* berries during storage revealed that the lowest incidence of fungal infestation occurred under treatment variant 4, which involved washing the berries with pure water followed by air-drying at 45 °C until surface moisture evaporated. Under this method, only about 2% of berries showed visible development of fungal infection. In contrast, the highest rates of injured berries were observed in the untreated control (24%) and in berries with initial signs of rot (48%, variant 6). The mean incidence of fungi isolation in culture, along with the representation of dominant genera of fungi that germinated on agar medium (table 3), supports the conclusion that post-harvest cleaning methods could significantly reduce the development of fungal infections. Fungi were far more prevalent in untreated berries and those sub-

jected to prolonged storage. Thus, it can be concluded that post-harvest cleaning followed by drying at 45 °C (variant 4) provides effective protection against fungal deterioration during storage (table 2).

Plant material cleaning with water at various temperatures effectively removes exogenous contaminants such as peat, soil, and decaying plant debris, which could serve as nutrient sources for fungal spore germination and mycelial growth. Subsequent air-drying of the harvested berries at different temperatures can further inhibit mycelium growth and fungal spore germination, which is typically more multiple in wet-harvested samples (McManus et al., 2003), thereby enhancing the storability of fresh fruits. Fruit rots in large cranberry (*V. macrocarpon*) are likely the result of multiple interacting factors, including invasion of natural fungal pathogens, mechanical damage, unfavorable storage conditions, and colonization by hemibiotrophic and saprotrophic fungi with broad substrate specificity. How-

ever, not all fungi isolated from berry surfaces during the study were capable of invading the undamaged fruit tissues during the indoor storage. This is likely to the antifungal properties of organic acids naturally present in cranberries, which inhibit fungal growth under standard storage conditions – characterized by limited nutrient availability and the absence of excessive moisture. Consequently, visible symptoms of fungal rot do not always manifest on the fruit surfaces.

Conclusions. In conclusion, harvested large cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, on depleted peatlands in the Rivne and Volyn regions has exhibited post-harvest fruit rots associated with various invasive fungi previously unstudied on this host plant in Ukraine. Previously unreported four main fruit-associated fungi were identified during storage of *V. macrocarpon* berries, including *Botrytis cinerea*, *Coleophoma empetri*, *Colletotrichum acutatum*, and *Diaporthe vaccinii*. Among these, *C. empetri*, *C. acutatum*, and *D. vaccinii* are recognized as field pathogens responsible for fruit

Table 2

Percentage of *Vaccinium macrocarpon* berries exhibiting symptoms of fungal invasion and frequency of fungal colony development in berry samples subjected to different post-harvest cleaning methods (after 3 months of storage)

Treatment Method	Petri plate indicator	Infected berries (per 50) / %	Mean incidence of fungal colony development (4 replicates)
1 – Cleaned with pure water, air-dried at 45 °C for 2 min, then at 20 °C; sampled 12.01.2020	4	3 / 6%	5
2 – Cleaned with 45 °C water for 2 min, air-dried at 20 °C; sampled 12.01.2020	3	4 / 8%	7
3 – Cleaned with 20 °C water for 2 min, air-dried at 20 °C; sampled 12.01.2020	2	2 / 4%	12
4 – Cleaned with pure water, air-dried at 45 °C until water evaporated; sampled 12.01.2020	1	1 / 2%	11
5 – Control (no treatment); sampled 12.01.2020	κ	12 / 24%	11
1a – Cleaned with pure water, air-dried at 45 °C for 2 min, then at 20 °C; sampled 15.10.2019	1c	7 / 14%	50
2a – Cleaned with 45 °C water for 2 min, air-dried at 20 °C; sampled 15.10.2019	2c	8 / 16%	31
6 – With visible fungal rot symptoms, no treatment; sampled 12.01.2020	0	24 / 48%	50

Table 3

Dominant fungal genera of uncertain pathogenicity isolated from post-harvest cleaned berries of large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) in different experimental variants

Post-Harvest Treatment Variant (according table 2)	Dominant Fungal Genera Isolated from Berry Surfaces
1	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
2	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
3	<i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i>
4	<i>Cladosporium</i> , <i>Penicillium</i>
5	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Epicoccum</i> , <i>Penicillium</i>
1a	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
2a	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
6	<i>Aspergillus</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Epicoccum</i> , <i>Penicillium</i> , etc.

rots (ripe, bitter and viscid accordingly) under natural growing conditions. Fungus *C. empetri* is only associated with a storage-related rots in Ukraine. *B. cinerea* caused yellow rot of the damaged berries. Overall, the incidence of fungal invasion during storage was relatively low. Notably, *C. acutatum* and *D. vaccinii* – both ascomycetous fungi – were reported for the first time in Ukraine for its mycobiota, based on microscopic identification and study of the cultures isolated from the studied berries. Fruit rot dynamics and post-harvest treatment efficacy studied for the “Wilcox” cultivar cultivated in the Ukrainian Polissya. The incidence of fruit rots damage in *V. macrocarpon* during the storage at temperature 2–8 °C was 8,3% after one month and increased to 26,8% after three months. The post-harvest additional fruit cleaning significantly improved storability: berries washed with water and air-dried at 45 °C showed a lower incidence of rot – 4,3% after one month period and 8,3% after three months. Further experiments involving fungal isolation in pure culture demonstrated that cleaning berries with water jets at 45 °C followed by drying

with warm air at the same temperature significantly reduced the incidence of fruit pathogens.

Prospect of further research: Natural bogs hosting wild marsh cranberry (*V. oxycoccos*) may serve as reservoirs for pathogenic fungi potentially affecting *V. macrocarpon* in cultivated settings. Considering the recent trend of higher average temperatures, further detailed studies of the fungal communities associated with *V. oxycoccos* are necessary. Such investigations may clarify the further risks and prospects of expanding large cranberry cultivation under changing climatic conditions.

Acknowledgements. The author expresses sincere gratitude to Dr. Valeriy Konovalchuk, former scientist of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, for his generous contribution of multiple fruit samples and the help in performing field study. The author would like to thank Dr. Olena Bashta, assoc. prof. of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, for help in organization of experiment on berries contamination by *Aspergillus* and *Penicillium* fungi.

BIBLIOGRAPHY

- Aghel K., Cinget B., Conti M., Labbé C., Bélanger R. R. Molecular and machine learning approaches to study the impact of climatic factors on the evolution of cranberry fruit rot. *Frontiers in Agronomy*. 2023. № 5. Article 1235218. P. 1–12. DOI: 10.3389/fagro.2023.1235218.
- Андріанова Т. В. Вплив синантропізації на видовий склад асоційованих з рослинами анаморфних грибів Деснянсько-Старогутського національного природного парку (Сумська область). *Заповідна справа в Україні*. 2010. 16. № 2. С. 44–52.
- Andrianova T. V., Minter D. W. *Mycothyrium leptideum*. *IMI Descriptions of Fungi and Bacteria*. CAB International. 2005. Set 163. № 1626. P. 1–3. DOI: 10.1079/dfb/20063057764.
- Балабак А. Ф., Поліщук В. В., Пиж'янова А. А. Представники роду *Vaccinium* L. та видове їх різноманіття. *Збірник наукових праць Уманського національного університету садівництва*. 2016. Вип. 88 (1). С. 209–217. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/zhpu-mus_2016_88%281%29_28.
- Chmielewski Z. *Zapiski grzyboznawcze z Czarnej Hory*. Kosmos. 1910. № 35 (7/9). S. 804–813.
- Damm U., Cannon P. F., Woudenberg J. H. C., Crous P. W. The *Colletotrichum acutatum* species complex. *Studies in Mycology*. 2012. № 73. P. 37–113.
- ДСТУ 5035:2008 *Журавлина свіжа. Технічні умови*. Київ : Держкомстандарт України, 2008. 15 с.
- Dudka I. O., Heluta V. P., Tykhonenko Yu. Yu., Andrianova T. V., Haiova, V. P., Prydiuk, M. P., et al. *Fungi of the Crimean Peninsula*. Kyiv : M. G. Kholodny Institute of Botany, NAS Ukraine, 2004. 452 p.
- Farr D. F., Castelbury L. A., Rossman A. Y. Morphological and molecular characterization of *Phomopsis vaccinii* and additional isolates of *Phomopsis* from blueberry and cranberry in the eastern United States. *Mycologia*. 2002. № 94 (3). P. 494–504.
- Farr D. F., Rossman A. Y. (Eds.). *Fungal Databases* [U.S. National Fungus Collections]. USDA ARS. Retrieved February 4, 2020. URL: <https://nt.ars-grin.gov/fungal-databases>.
- Fungi of Ukraine: Preliminary checklist / Eds. D. W. Minter, I. O. Dudka. Egham, UK: CAB International, 1996. 361 p.
- Girzitska Z. K. Materialy do mikoflory Ukrainy (prodovzhennia) [Materials to the mycoflora of Ukraine (extension)]. *Visnyk Kyivs'koho Botanichnoho Sadu*. 1929. № 10. P. 4–41.
- Гелюта В. П., Придюк М. П., Тихоненко Ю. Я., Зикова М. О., Гайова В. П., Андріанова Т. В., Шевченко М. В. *Гриби Правобережного Полісся України*. Київ : Наукова думка, 2024. 406 с. DOI: 10.15407/978-966-00-1953-9.
- Гелюта В. П., Придюк М. П., Зикова М. О., Тихоненко Ю. Я., Шевченко М. В., Акулов О. Ю., Мнюх О. В. Гриби Національного природного парку «Мале Полісся». *Чорноморський ботанічний журнал*. 2019. Т. 15. № 3. С. 275–296.
- Kačergius A., Jovaišienė Z., Valuškaitė A. *Phomopsis vaccinii* on *Vaccinium corymbosum* in Lithuania. *Botanica Lithuanica*. 2004. № 10. P. 75–80.
- Хомич Г. П., Ткач Н. І. *Використання дикорослої сировини для забезпечення харчової продукції БАП*. Полтава : Полтавський університет споживчої кооперації України, 2009. 159 с.
- Коновальчук В. К. Вивчення сортів журавлини великоплідної, лохини високорослої і брусниці та зони їх вирощування в Україні. *Науковий вісник Національного лісотехнічного університету України: Лісівничі дослідження в Україні*. 2002. Т. 12. № 4. С. 229–233.
- Козьяков С. Н., Краснов П. П., Кузьмич М. П. Урожайність та розповсюдження журавлини чотирипелюсткової в Житомирській та Рівненській областях УРСР. *Наукові праці Української сільськогосподарської академії*. 1974. Вип. 117. С. 36–40.
- Лавренюк Б. В., Коновальчук В. К. Вплив елементів живлення на приріст пагонів журавлини великоплідної на вироблених торфовищах. *Український журнал лісівництва та деревинознавства*. 2015. Вип. 216. С. 57–63.

- Lombard L., van Leeuwen G. C. M., Guarnaccia V., Polizzi G., van Rijswijk P. C. J., Rosendahl K. C. H. M., Gabler J., Crous P. W. *Diaporthe* species associated with *Vaccinium*, with specific reference to Europe. *Phytopathologia Mediterranea*. 2014. № 53 (2). P. 287–299. DOI: 10.14601/Phytopathol_Mediterr-14034.
- McManus P. S., Caldwell R. W., Volland R. P., Best V. M., Clayton M. K. Evaluation of sampling strategies for determining incidence of cranberry fruit rot and fruit rot fungi. *Plant Disease*. 2003. № 87 (5). P. 585–590. DOI: 10.1094/PDIS.2003.87.5.585.
- Michalecka M., Bryk H., Seliga P. Identification and characterization of *Diaporthe vaccinii* Shear causing upright dieback and viscid rot of cranberry in Poland. *European Journal of Plant Pathology*. 2017. № 148. P. 595–605. DOI: 10.1007/s10658-016-1114-4.
- Narouei-Khandan H. A., Harmon C. L., Harmon P., Olmstead J., Zelenev V. V., van der Werf W., Worner S. P., Senay S. D., van Bruggen A. H. C. Potential global and regional geographic distribution of *Phomopsis vaccinii* on *Vaccinium* species projected by two species distribution models. *European Journal of Plant Pathology*. 2017. № 148 (4). P. 919–930.
- Oksińska M. P., Magnucka E. G., Kmiec A., Pietr S. J. Molecular identification of Ascomycetes from American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) grown in plantation in Poland. *Applied Sciences*. 2024. 14. 4328. P. 1–23. DOI: 10.3390/app14104328.
- Olatinwo R. O., Hanson E. J., Schilder A. M. A first assessment of the cranberry fruit rot complex in Michigan. *Plant Disease*. 2003. № 87 (5). P. 550–556.
- Oudemans P. V., Caruso F. L., Stretch A. W. Cranberry fruit rot in the Northeast: A complex disease. *Plant Disease*. 1998. № 82 (11). P. 1176–1184. DOI: 10.1094/PDIS.1998.82.11.1176.
- Polashock J. J., Caruso F. L., Oudemans P. V., McManus P. S., Crouch J. A. The North American cranberry fruit rot fungal community: A systematic overview using morphological and phylogenetic affinities. *Plant Pathology*. 2009. № 58 (6). P. 1116–1127. DOI: 10.1111/j.1365-3059.2009.02120.x.
- Polashock J. J., Caruso F. L., Averill A. L., Schilder A. C. *Compendium of blueberry, cranberry, and lingonberry diseases and pests*. 2nd ed. St. Paul, MN : APS Press, 2017. 231 p.
- Sutton B. C. *The Coelomycetes. Fungi Imperfecti with Pycnidia, Acervuli and Stromata*. Kew, Surrey, England : Commonwealth Mycological Institute, 1980. 696 p.
- Teodorescu G., Copaescu V., Florea S. The behaviour of some blueberry cultivars to the main mycoses in Romania. *Acta Horticulturae*. 1985. № 165. P. 159–165.
- Васюк Є. А., Мороз П. А. Таксономія видів роду *Vaccinium* та їх українські назви. *Інтродукція рослин*. 2014. № 1 (61). С. 3–7.
- Vilka L., Bankina B. Incidence of cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) storage rot in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*. 2013. № 67 (2). P. 179–183. DOI: 10.2478/prolas-2013-0028.
- Vilka L., Rancane R., Eiche M. Fungal diseases of *Vaccinium macrocarpon* in Latvia. *Latvian Journal of Agronomy*. 2009a. № 12. P. 125–133.
- Vilka L., Rancane R., Eiche M. Storage rots of *Vaccinium macrocarpon*: spread and development in Latvia. *Latvian Journal of Agronomy*. 2009b. № 12. P. 133–137.
- Wilcox H. J., Falconer M. A. New or uncommon plant pests. *Plant Pathology*. 1961. № 10. P. 123–126. DOI: 10.1111/j.1365-3059.1961.tb00133.x.
- Yukhnenko M. D., Andrianova T. V. Approaches to biotechnology of *Vaccinium* cultivation from mycological viewpoint and value for medicine. *POLIT: Challenges of Science Today* : Abstracts of the XXI International Science and Practical Conference, April 5–9, 2021. Kyiv. Kyiv : NAU, 2021. P. 79–80.
- Зикова М. О. *Дискомицети Західного Полісся України* : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.21. Київ, 2015. 183 с.

REFERENCES

- Aghel, K., Cinget, B., Conti, M., Labbé, C., & Bélanger, R.R. (2023). Molecular and machine learning approaches to study the impact of climatic factors on the evolution of cranberry fruit rot. *Frontiers in Agronomy*. 5. Article 1235218. 1–12. DOI: 10.3389/fagro.2023.1235218.
- Andrianova, T.V. (2010). Vplyv sinantropizatsii na vydovy sklad asotsiovanykh z roslynamy anamorfnnykh hrybiv Natsional'noho Pryrodnoho Parka "Desnians'ko-Starohuts'ky" (Sums'ka oblast) [Synanthropization impact on species composition of associated with plants anamorphic fungi of the National Nature Park "Desnians'ko-Starohuts'ky" (Sumy region)]. *Zapovidna sprava v Ukraini*. 16 (2). 44–52 [in Ukrainian].
- Andrianova, T.V., & Minter, D.W. (2005). *Myxothyrium leptodeum*. *IMI Descriptions of Fungi and Bacteria*. CAB International. Set 163. № 1626. 1–3. DOI: 10.1079/dfb/20063057764.
- Balabak, A.F., Polishchuk, V.V., & Pyzh'ianova, A.A. (2016). Predstavnyky rodu *Vaccinium* L. ta vydove yikh riznomanittia [Representatives of the genus *Vaccinium* L. and their species diversity]. *Zbirnyk naukovykh prats Uman'skoho natsional'noho universytetu sadivnytstva*. (88 (1)). 209–217. Retrieved from [http://nbuv.gov.ua/UJRN/zhpumus_2016_88\(1\)_28](http://nbuv.gov.ua/UJRN/zhpumus_2016_88(1)_28) [in Ukrainian].
- Chmielewski, Z. (1910). Zapiski grzyboznawcze z Czarnej Hory. *Kosmos*. 35 (7/9). 804–813.
- Damm, U., Cannon, P.F., Woudenberg, J.H.C., & Crous, P.W. (2012). The *Colletotrichum acutatum* species complex. *Studies in Mycology*. 73. 37–113.
- DSTU (GSTU) 5035:2008 (2008). *Cranberry fresh: Specifications* (Ukrainian state standard). Kyiv: Derzhkomstandart Ukraine. 15.
- Dudka, I.O., Heluta, V.P., Tykhonenko, Yu.Yu., Andrianova, T.V., Haiova, V.P., Prydiuk, M.P., et al. (2004). *Fungi of the Crimean Peninsula*. Kyiv: M.G. Kholodny Institute of Botany, NAS Ukraine. 452.
- Farr, D.F., Castelfranchi, L.A., & Rossman, A.Y. (2002). Morphological and molecular characterization of *Phomopsis vaccinii* and additional isolates of *Phomopsis* from blueberry and cranberry in the eastern United States. *Mycologia*. 94 (3). 494–504.
- Farr, D.F., & Rossman, A.Y. (Eds.). *Fungal Databases* [U.S. National Fungus Collections]. USDA ARS. Retrieved February 4, 2020, Retrieved from https://nt.ars-grin.gov/fungal_databases.
- Fungi of Ukraine: Preliminary checklist*. (1996). Eds. D.W Minter, I.O. Dudka. Egham, UK: CAB International. 361.
- Girzitska, Z.K. (1929). Materialy do mikoflory Ukrainy (prodovzhennia) [Materials to the mycoflora of Ukraine (extension)]. *Visnyk Kyivs'koho Botanichnoho Sadu*. 10. 4–41 [in Ukrainian].

- Heluta, V.P., Prydiuk, M.P., Tykhonenko, Yu.Ya., Zykova, M.O., Hayova, V.P., Andrianova, T.V., & Shevchenko, M. V. (2024). *Hryby Pravoberezhnoho Polissia Ukrainy [Fungi of the Right-Bank Polissia of Ukraine]*. Kyiv: Naukova dumka. 406. DOI: 10.15407/978-966-00-1953-9 [in Ukrainian].
- Heluta, V.P., Prydiuk, M.P., Zykova, M.O., Tykhonenko, Yu.Ya., Shevchenko, M.V., Akulov, O.Yu., & Mniukh, O.V. (2019). Hryby Natsional'noho pryrodnoho parku "Male Polissia" [Fungi of the National Nature Park "Male Polissia"]. *Chornomorskyi botanichnyi zhurnal*. 15 (3). 275–296 [in Ukrainian].
- Kačergius, A., Jovaišienė, Z., & Valuškaitė, A. (2004). *Phomopsis vaccinii* on *Vaccinium corymbosum* in Lithuania. *Botanica Lithuanica*. 10. 75–80.
- Khomych, H.P., & Tkach, N.I. (2009). *Vykorystannia dykorosloi syrovyny dlia zabezpechennia kharchovoi produktsii BAR [The use of wild raw materials for the food BAP]*. Poltava: Poltava University of Consumer Cooperatives in Ukraine. 159 [in Ukrainian].
- Konovalchuk, V.K. (2002). Vychennia sortiv zhuravlyny velykoplidnoi, lokhyny vysokorosloi i brusnytsi ta zony yikh vyroshchuvannia v Ukraini [Study of varieties of large-fruited cranberries, tall blueberries and lingonberries and their growing zones in Ukraine]. *Naukovyi visnyk UkrDLTU: Lisivnytski doslidzhennia v Ukraini*. 12 (4). 229–233 [in Ukrainian].
- Koziakov, S.N., Krasnov, P.P., & Kuzmich, M.P. (1974). Urozhainist' ta rozpovsiudzhennia zhuravlyny chotyrypelustkovoi v Zhytomyrskii ta Rivnenskkii oblastiakh UkrRSR [Yield and area of four-petaled cranberries in Zhytomyr and Rivne regions of UkrSSR]. *Naukovi pratsi Ukrain's'koi Sil's'kohospodars'koi Akademii*. 117. 36–40 [in Ukrainian].
- Lavreniuk, B.V., & Konovalchuk, V.K. (2015). Vplyv elementiv zhyvlennia na pryrist paghoniv zhuravlyny velykoplidnoi na vyrobnykh torfovysychakh [The influence of nutrients on the growth of cranberries shoots on the produced peatlands]. *Ukrains'kyi zhurnal lisivnytstva ta derevynoznavstva*. 216. 57–63 [in Ukrainian].
- Lombard, L., van Leeuwen, G.C.M., Guarnaccia, V., Polizzi, G., van Rijswijk, P.C.J., Rosendahl, K.C.H.M., Gabler, J., & Crous, P.W. (2014). *Diaporthe* species associated with *Vaccinium*, with specific reference to Europe. *Phytopathologia Mediterranea*. 53 (2). 287–299. DOI: 10.14601/Phytopathol. Mediterr-14034.
- McManus, P.S., Caldwell, R.W., Voland, R.P., Best, V.M., & Clayton, M.K. (2003). Evaluation of sampling strategies for determining incidence of cranberry fruit rot and fruit rot fungi. *Plant Disease*. 87 (5). 585–590. DOI: 10.1094/PDIS.2003.87.5.585.
- Michalecka, M., Bryk, H., & Seliga, P. (2017). Identification and characterization of *Diaporthe vaccinii* Shear causing upright dieback and viscid rot of cranberry in Poland. *European Journal of Plant Pathology*. 148. 595–605. DOI: 10.1007/s10658-016-1114-4.
- Narouei-Khandan, H.A., Harmon, C.L., Harmon, P., Olmstead, J., Zelenev, V.V., van der Werf, W., Worner, S.P., Senay, S.D., & van Bruggen, A.H.C. (2017). Potential global and regional geographic distribution of *Phomopsis vaccinii* on *Vaccinium* species projected by two species distribution models. *European Journal of Plant Pathology*. 148 (4). 919–930.
- Oksińska, M.P., Magnucka, E.G., Kmiec, A., & Pietr, S.J. (2024). Molecular identification of Ascomycetes from American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) grown in plantation in Poland. *Applied Sciences*. 14. 4328. 1–23. DOI: 10.3390/app14104328.
- Olatinwo, R.O., Hanson, E.J., & Schilder, A.M. (2003). A first assessment of the cranberry fruit rot complex in Michigan. *Plant Disease*. 87 (5). 550–556.
- Oudemans, P.V., Caruso, F.L., & Stretch, A.W. (1998). Cranberry fruit rot in the Northeast: A complex disease. *Plant Disease*. 82 (11). 1176–1184. DOI: 10.1094/PDIS.1998.82.11.1176.
- Polashock, J.J., Caruso, F.L., Oudemans, P.V., McManus, P.S., & Crouch, J. A. (2009). The North American cranberry fruit rot fungal community: A systematic overview using morphological and phylogenetic affinities. *Plant Pathology*. 58 (6). 1116–1127. DOI: 10.1111/j.1365-3059.2009.02120.x.
- Polashock, J.J., Caruso, F.L., Averill, A.L., & Schilder, A.C. (2017). *Compendium of blueberry, cranberry, and lingonberry diseases and pests* (2nd ed.). St. Paul, MN: APS Press. 231.
- Sutton, B.C. (1980). *The Coelomycetes. Fungi Imperfecti with Pycnidia, Acervuli and Stromata*. Kew, Surrey, England: Commonwealth Mycological Institute. 696.
- Teodorescu, G., Copaescu, V., Florea, S. (1985). The behaviour of some blueberry cultivars to the main mycoses in Romania. *Acta Horticulturae*. 165. 159–165.
- Vasiuk, Ye.A., Moroz, P.A. (2014). Taksonomiia vydiv rodu *Vaccinium* ta yikh ukrains'ki nazvy [Taxonomy of the genus *Vaccinium* species and their Ukrainian names]. *Introduktsiia roslyn*. 1 (61). 3–7 [in Ukrainian].
- Vilka, L., Bankina, B. (2013). Incidence of cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) storage rot in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Section B. 67(2). 179–183. DOI: 10.2478/prolas-2013-0028.
- Vilka, L., Rancane, R., & Eiche, M. (2009a). Fungal diseases of *Vaccinium macrocarpon* in Latvia. *Latvian Journal of Agronomy*. 12. 125–133.
- Vilka, L., Rancane, R., & Eiche, M. (2009b). Storage rots of *Vaccinium macrocarpon*: spread and development in Latvia. *Latvian Journal of Agronomy*. 12. 133–137.
- Wilcox, H.J., & Falconer, M.A. (1961). New or uncommon plant pests. *Plant Pathology*. 10. 123–126. DOI: 10.1111/j.1365-3059.1961.tb00133.x.
- Yukhnenko, M.D., & Andrianova, T.V. (2021). Approaches to biotechnology of *Vaccinium* cultivation from mycological viewpoint and value for medicine. In *POLIT: Challenges of Science Today* (Abstracts of the XXI International Science and Practical Conference. April 5–9. 2021, Kyiv. Kyiv: NAU. 79–80.
- Zykova, M.O. (2015). *Dyskomitsety Zakhidnoho Polissia Ukrainy [Discomycetes of the Western Polissia of Ukraine]*. Dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences (specialty 03.00.21). Kyiv. 183 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 12.05.2025

Стаття прийнята до друку 19.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interests: There is no conflict of interests related to this research study.

Author's contribution:

Andrianova T.V. – data collection, literature analysis, research, writing of the article, conclusions, abstracts.

Email address for correspondence with author: andrianova.tetiana@gmail.com

UDC 615.322.61

Djaouida NOUASRIA

Doctor of Plant Biology, Associate Professor at the Department of Ecology and Environment, Faculty of Sciences, 20 August 1955 University, Skikda, P.O. Box 26, El Hadaiek Road, Algeria, 21000 (dj.nouasria@univ-skikda.dz)

ORCID: 0009-0008-9305-3318

Djamila AYARI

Doctor of Biological Science, Associate Professor, Aquatic and Terrestrial Ecosystems Laboratory at the Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Mohamed Cherif Messaadia University, Souk-Ahras, Algeria, 41000 (d.ayari@univ-soukahras.dz).

ORCID: 0000-0001-7182-5497

SCOPUS: 57208165372

Nora SAKHRAOUI

Doctor of Plant Biology, Associate Professor at the Department of Ecology and Environment, Faculty of Natural and Life Sciences, 20 August 1955 University, Skikda, P.O. Box 26, El Hadaiek Road, Algeria, 21000 (n.sakhraoui@univ-skikda.dz)

ORCID: 0000-0002-9853-5702

SCOPUS: 57210926752

Wided TOUIL

Doctor of Plant Biology, Associate Professor at the Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Environmental Sciences and Agro-Ecology Laboratory, Chadli Bendjedid University, El Tarf, Algeria, 36000 (w.touil@univ-eltarf.dz)

ORCID: 0000-0002-2881-2866

To cite this article: Nouasria D., Ayari D., Sakhraoui N., Touil W. (2025). Etnobotanichne doslidzhennia ta inventaryzatsiia likarskykh roslyn, shcho vykorystovuiutsia v tradytsiinii medytsyni rehionu Skikda (pivnichnyi skhid Alzhynu) [Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants used in traditional medicine in the Skikda region (northeast Algeria)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 109–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-109>

ETHNOBOTANICAL STUDY AND INVENTORY OF MEDICINAL PLANTS USED IN TRADITIONAL MEDICINE IN THE SIKKDA REGION (NORTHEAST ALGERIA)

Actuality. Traditional medicine has been, and still remains, widely used by populations who trust the popular uses of medicinal and aromatic plants and who cannot afford modern medical care.

The aim. To establish a list of medicinal plants used in traditional phytotherapy by the local population of two municipalities in the Skikda region (Collo and El Hadaiek).

Material and methods. This work was conducted through an ethnobotanical survey carried out in 2024 among the local population using 120 questionnaire forms.

Research results. The results allowed for the identification of 64 medicinal species belonging to 37 botanical families, with the Lamiaceae family being the most represented. Leaves were the most commonly used plant part, and most remedies were prepared as herbal teas. Analysis of the informants' profiles showed that women use medicinal plants more than men, with a usage rate exceeding 60%, and that the age group between 20 and 40 years is the most actively involved in this practice.

Among all the reported ailments, digestive disorders were the most frequently cited.

Conclusion. The study enriches the repertoire of plants used for therapeutic purposes in Algeria and contributes to enhancing knowledge about traditional medicine and preserving local traditional knowledge.

Key words: medicinal plants, ethnobotanical survey, traditional use, Skikda, Algeria.

Джауїда НУАСРІЯ

доктор біології рослин, доцент кафедри екології та навколишнього середовища факультету наук, 20 серпня 1955 року університет, м. Скікда, П/С 26, вул. Ель-Хадаєк, м. Алжир, Алжир, 21000 (dj.nouasria@univ-skikda.dz)

ORCID: 0009-0008-9305-3318

Джаміла АЯРІ

доктор біологічних наук, доцент кафедри біології факультету природничих і біологічних наук, лабораторія водних і наземних екосистем, Університет Мохамеда Шеріфа Мессаадія, м. Сук-Ахрас, Алжир, 41000 (d.ayari@univ-soukahrass.dz)

ORCID: 0000-0001-7182-5497

SCOPUS: 57208165372

Нура САХРАУІ

доктор біології рослин, доцент кафедри екології та навколишнього середовища факультету наук, 20 серпня 1955 року університет, П/С 26, вул. Ель-Хадаєк, м. Скікда, Алжир, 21000 (n.sakhraoui@univ-skikda.dz)

ORCID: 0000-0002-9853-5702

SCOPUS: 57210926752

Відед ТУІЛ

доктор біології рослин, доцент кафедри біології, Лабораторія екологічних наук та агроекології, факультет природничих та життєвих наук, Університет Чадлі Бенджедіда, м. Ель-Тарф, Алжир, 36000 (w.touil@univ-eltarf.dz)

ORCID: 0000-0002-2881-2866

Бібліографічний опис статті: Нуасрія Д., Аярі Д., Сахрауї Н., Туїл В. (2025). Етноботанічне дослідження та інвентаризація лікарських рослин, які використовуються у традиційній медицині регіону Скікда (північний схід Алжиру). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 109–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-109>

ЕТНОБОТАНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІНВЕНТАРИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ТРАДИЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ РЕГІОНУ СКІКДА (ПІВНІЧНИЙ СХІД АЛЖИРУ)

Актуальність. Традиційна медицина була й залишається дуже поширеною серед населення, яке довіряє народним способам використання лікарських і ароматичних рослин і не має доступу до сучасної медичної допомоги.

Мета дослідження – скласти перелік лікарських рослин, які використовуються у традиційній фітотерапії місцевим населенням двох муніципалітетів регіону Скікда (Колло й Ель-Хадаєк).

Матеріал і методи. Робота була проведена шляхом етноботанічного опитування, проведеного у 2024 році серед місцевого населення з використанням 120 анкет.

Результати дослідження. У результаті було ідентифіковано 64 лікарські види, що належать до 37 ботанічних родин, з яких родина *Lamiaceae* була найбільш представлена. Найчастіше використовуваною частиною рослин були листя, а більшість засобів готували як настої. Проведений аналіз профілів інформантів показав, що жінки використовують лікарські рослини частіше за чоловіків (понад 60%), а найбільш активною віковою групою є особи віком від 20 до 40 років. Серед усіх зазначених захворювань найбільш поширеними були розлади травної системи.

Висновок. Це дослідження збагачує перелік лікарських рослин, які використовуються в Алжирі, і сприяє розширенню знань про традиційну медицину та збереженню місцевих традиційних знань.

Ключові слова: лікарські рослини, етноботанічне опитування, традиційне використання, Скікда, Алжир.

Introduction. Actuality. Since ancient times, humanity has used various plants found in its environment to treat and cure all kinds of diseases. To this day, plants continue to play a crucial role in the art of healing worldwide.

According to the World Health Organization (2003), in some developing countries in Asia, Africa, and Latin America, 80% of the population relies on traditional medicine, especially in rural areas. This is due to its proximity, accessibility, affordability, and, most impor-

tantly, the lack of access to modern medicine in these regions (Zeggwagh et al., 2013).

Traditional medicine is undoubtedly an integral part of Algerian culture. In Algeria, traditional medicine has been widely practiced for a long time, thanks to the richness and diversity of its flora (Sakhraoui, 2025), which serves as a valuable phylogenetic reservoir, with approximately 3,000 species belonging to various botanical families (Bouzid et al., 2017).

Algeria, and particularly the Skikda region (North-eastern Algeria), with its diverse climate (Mediterranean, humid) and varied soil types, possesses a rich flora of medicinal plants, most of which grow wild. The valorization of these plants remains an area of great importance for the country.

The aim of the study light on ancestral knowledge that has no written records. Indeed, traditional know-how is currently held by only a few individuals and information on regional medicinal plants is highly fragmented, scattered and even scarce for certain areas such as Collo which is part of a biogeographical sector considered to be one of the hotspots of the Mediterranean basin, with a very high biodiversity index on a national scale (Véla & Benhouhou, 2007), making this study particularly valuable.

Whose objective is to compile a list of medicinal plants used in traditional phytotherapy by the local population of two areas.

In this article, we present the therapeutic use of medicinal plants in the Skikda region. This study, conducted through questionnaires and interviews with local residents of two municipalities (El Hadaiek and Collo).

Materials and research methods. The study was conducted in the Skikda province, located in northeastern Algeria, along the Mediterranean coast. More specifically, the surveys were carried out in two municipalities, Collo and El Hadaiek.

Collo is a mountainous and coastal municipality, situated in the Tell Atlas range. It is characterized by its dense forest cover, humid Mediterranean climate, and rich plant biodiversity. It is considered a biogeographical hotspot in Algeria, where traditional practices related to phytotherapy are still deeply rooted in the local culture.

El Hadaiek is a municipality located near the city of Skikda. It features gentler topography, combining agricultural areas and semi-urban neighborhoods, where traditional knowledge of medicinal plants still persists, although it is partly influenced by modern practices.

These two municipalities were selected for their ecological contrasts and cultural diversity in the use of medicinal plants.

The study was conducted in 2024 through interviews based on 120 questionnaire sheets (60 per municipality). The questionnaire was divided into two parts:

Personal Information: Collecting data about the respondent, such as age, gender, and education level.

Medicinal Plant Usage: Gathering information on the local/common name of the plant, the plant parts used, the method of preparation, the diseases treated, etc.

Participants were randomly selected for the survey.

The identification of the plant species mentioned in the questionnaires was carried out through a combination of

field observations and cross-referencing with recognized taxonomic and ethnobotanical sources. The vernacular names provided by respondents were first collected, then matched with their scientific equivalents using reference works such as (Quezel & Santa, 1962–1963). Additional verification was conducted using online databases such as The Plants of the World Online (POWO), managed by the Royal Botanic Gardens, Kew. This approach ensured accurate and rigorous identification and classification of the species, while taking into account regional variations in vernacular nomenclature.

Research results and their discussion. Field surveys revealed that knowledge of medicinal plants (parts used, properties, preparation methods) is the result of long-standing experience passed down by elders.

Ethnobotanical and Pharmacological Aspects.

Use of Medicinal Plants. Plant Parts Used.

The results obtained indicate that in the El Hadaiek area, individuals aged 31 to 40 years are the most frequent users of medicinal plants, while in the Collo region, the 20 to 30-year-old age group has the highest usage rate.

People aged 41 to 60 years use medicinal plants occasionally, mainly when medical treatment does not yield results after a few days.

The youngest (<20 years old) and the oldest (>60 years old) have a mixed opinion regarding the use of medicinal plants (fig. 1).

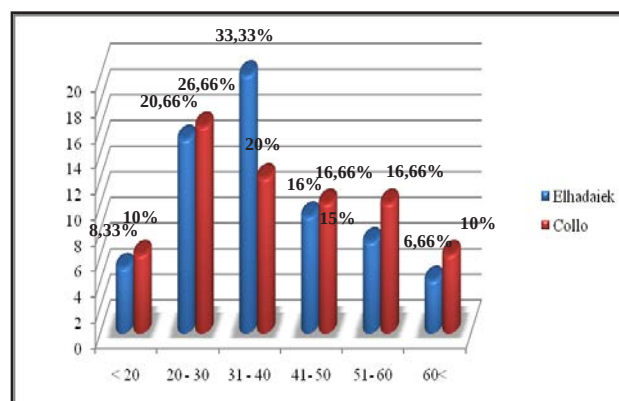


Fig. 1. Use of Medicinal Plants by Age Group

It is noted that women represent the most significant category in the use of medicinal plants to treat various diseases compared to men. Indeed, this category shows a higher percentage than men in the two localities of our study (fig. 2).

Education Level. In the Collo region, the highest use of medicinal plants was recorded among individuals with a university level, while in the El Hadaiek region, the highest usage was among those with a sec-

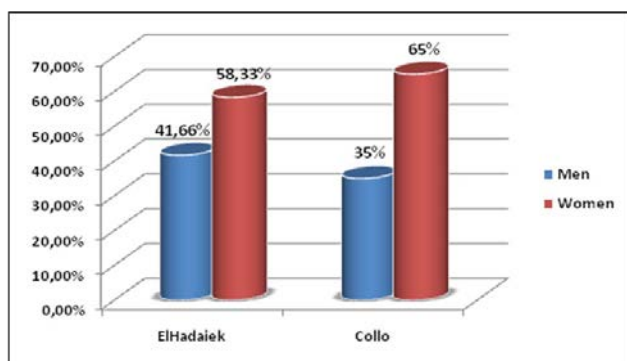


Fig. 2. Distribution of Medicinal Plant Users by Gender

ondary education level, compared to other user categories (fig. 3).

This knowledge has been passed down and instilled by older family members, such as parents, grandparents, or close relatives (e.g., uncles or aunts).

However, it was observed that illiterate groups and individuals with some level of education (such as primary and middle school levels) also exhibited a relatively high usage rate of medicinal plants.

In the Collo region, the usage rates were 11,66% for both illiterate and primary-level individuals and 8,33% for middle school-level individuals. In the El Hadaiek region, the rates were 16,66, 20, and 15%, respectively.

This finding highlights the growing awareness of the importance of phytotherapy, as well as the development and transmission of this ancestral tradition across various user categories.

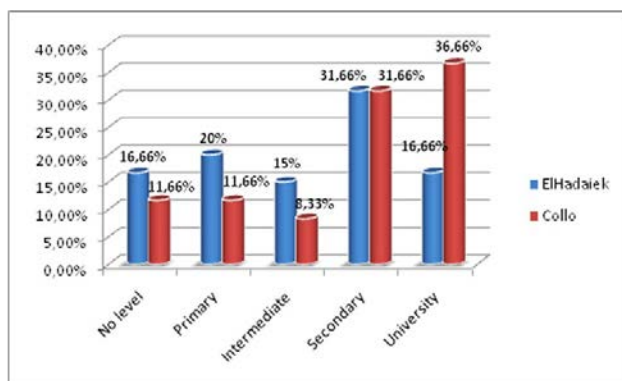


Fig. 3. Use of Medicinal Plants by Education Level

Use of Medicinal Plants. Plant Parts Used. Ethnobotanical surveys conducted among local populations in the study areas indicate a high frequency of leaf usage, followed by seeds.

Flowers and aerial parts come next. Roots are used occasionally by a small proportion of respondents, while bark is used by 4,87%.

The use of bulbs, whole plants, flower buds, seed oils, and rhizomes is less common, with each accounting for 2,5% (fig. 4).

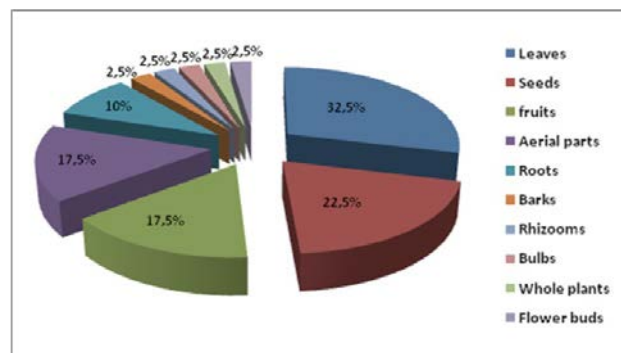


Fig. 4. Plant Parts Used in Medicinal Plants in the Two Study Areas

Method of Preparation. The majority of respondents prefer to prepare remedies in the form of herbal tea (70%). However, some others show a preference for using extracts, powders, and essential oils (fig. 5).

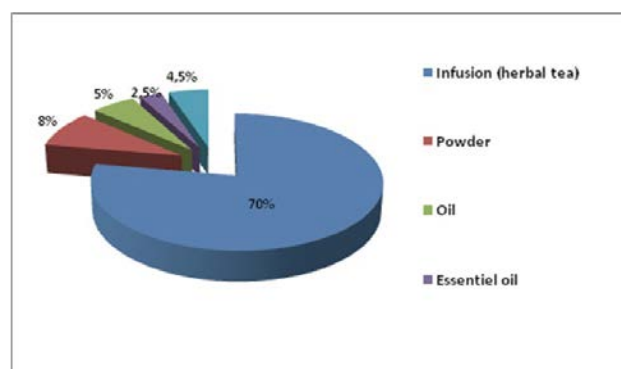


Fig. 5. Methods of Preparation

Treated Diseases. The survey results indicate that digestive system diseases are the most frequently treated. These are followed by respiratory system diseases, metabolic disorders such as diabetes, and neurological disorders, with a recorded prevalence of 5% for the latter.

Genitourinary disorders, glandular diseases, osteo-articular disorders, dermatological diseases, and cardiovascular disorders are the least represented, with percentages ranging between 1 and 3% (fig. 6).

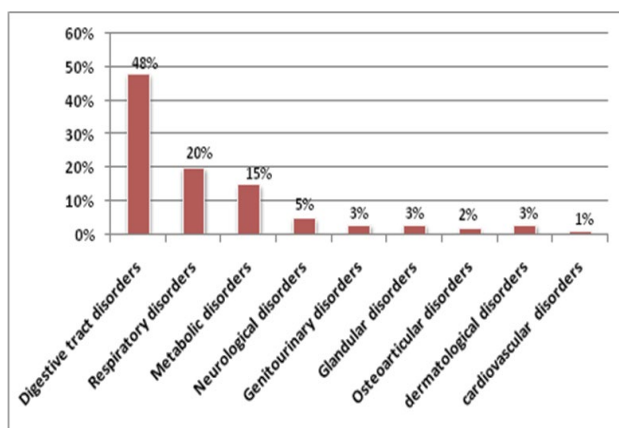


Fig. 6. Use of Medicinal Plants by Type of Disease

Inventory of Medicinal Plants. The study conducted in the northeastern region of Algeria allowed us to establish a final list of medicinal plants used by the local population to treat certain illnesses using various methods (table).

Distribution of Medicinal Plants by Botanical Families. The 64 species of wild medicinal plants recorded belong to 37 families. We note the predominance of *Lamiaceae*, followed by *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Ranunculaceae* and *Rhamnaceae*. Seven families (*Ericaceae*, *Fabaceae*, *Linaceae*, *Myrtaceae*, *Papaveraceae*, *Poaceae*, *Plantaginaceae*) have a rate equal to 5,40%. The remaining families are represented by a rate of 2,70% (fig. 7).

The exploration of natural resources, particularly plants, continues to play a fundamental role, especially

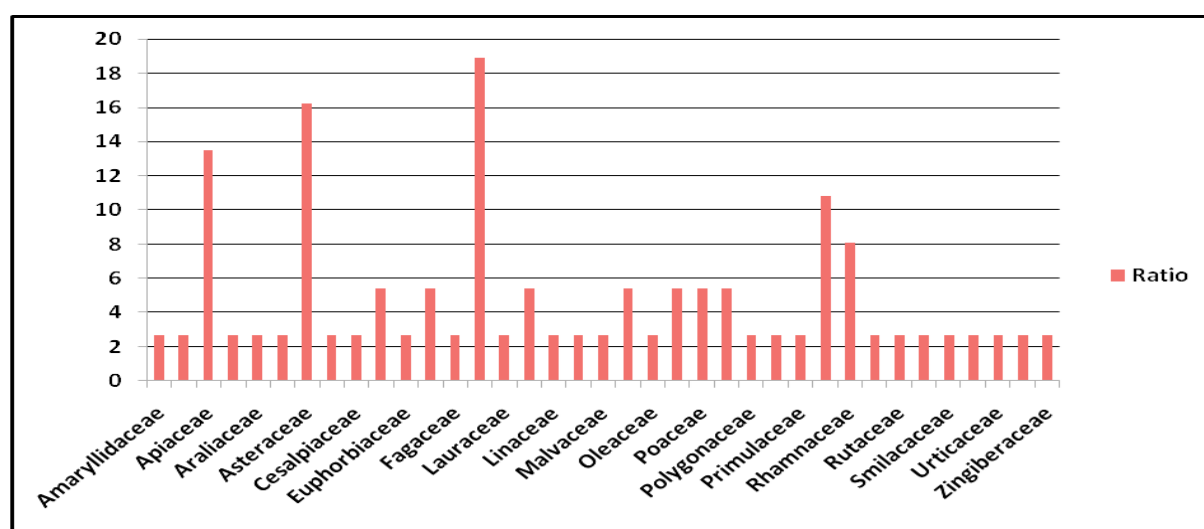


Fig. 7. Distribution of Medicinal Plants by Botanical Families (%)

Table

Medicinal plants and their uses in phytotherapy

Latin Name	Family	Disease treated	Method of preparation	Part used	Status
<i>Allium triquetrum</i> L.	Amaryllidaceae	Reduces blood cholesterol levels, tonsillitis	Decoction	Aerial parts, bulbs	Spontaneous
<i>Anagallis arvensis</i> L.	Primulaceae	Skin diseases	Ointment	Aerial parts	Spontaneous
<i>Apium graveolens</i> L.	Apiaceae	Reduces body acidity, bronchitis, sore throat	Infusion	Aerial parts	Spontaneous
<i>Arbutus unedo</i> L.	Ericaceae	Astringent, diarrhea, antiseptic	Infusion	Fruits, leaves	Spontaneous
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	Asteraceae	Genital system, vomiting, stomach, intestinal worms	Decoction	Leaves	Spontaneous
<i>Asparagus acutifolius</i> L.	Asparagaceae	Diuretic, kidney health	Decoction	Aerial parts	Spontaneous
<i>Asphodelus microcarpus</i> Salzm. & Viv.	Asphodelaceae	Pain related to flu, burns	Infusion	Roots	Spontaneous
<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	Skin problems, scabies	Decoction	Leaves	Spontaneous
<i>Calendula arvensis</i> L.	Asteraceae	Enuresis or bedwetting	Poultice	Flowers	Spontaneous
<i>Cassia acutifolia</i> Del.	Fabaceae	Infections, fatigue	Infusion	Leaves, pods	Spontaneous

Latin Name	Family	Disease treated	Method of preparation	Part used	Status
<i>Cerantonia siliqua</i> L.	<i>Fabaceae</i>	Colon, constipation, stomach	Infusion	Pods	Spontaneous
<i>Citrus × limon</i> (L.) Osbeck.	<i>Rutaceae</i>	Scurvy, colds, digestive problems	Infusion	Peel, oil	Cultivated
<i>Clematis cirrhosa</i> L.	<i>Ranunculaceae</i>	Antibacterial, antioxidant	Infusion	Leaves, fruits	Spontaneous
<i>Crataegus azarolus</i> L.	<i>Rosaceae</i>	Atherosclerosis, cardiac fatigue, hypertension	Powder, syrup	Fruits	Spontaneous
<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.	<i>Rosaceae</i>	Atherosclerosis, cardiac fatigue, hypertension, hypotension	Syrup, infusion	Flowers, berries	Spontaneous
<i>Cuminum cyminum</i> L.	<i>Apiaceae</i>	Used to cool the spleen or reduce excess heat in the liver, improves appetite	Infusion	Seeds	Cultivated
<i>Cynara humilis</i> L.	<i>Asteraceae</i>	Liver diseases, cholesterol	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Daphne gnidium</i> L.	<i>Thymelaeaceae</i>	Skin diseases	Tincture	External use	Spontaneous
<i>Erica arborea</i> L.	<i>Ericaceae</i>	Urinary tract infections, diuretic	Infusion	Leaves, flowers	Spontaneous
<i>Eucalyptus globulus</i> Labil.	<i>Myrtaceae</i>	Cough, cold, bronchitis	Tincture	Leaves, oil	Cultivated
<i>Ficaria verna</i> Huds.	<i>Ranunculaceae</i>	Hemorrhoids, varicose veins	Infusion, powder	Leaves (external)	Spontaneous
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	<i>Apiaceae</i>	Digestive problems, colic	Decoction, infusion	Seeds, essential oil	Spontaneous
<i>Fraxinus oxyphylla</i> M.Bieb.	<i>Oleaceae</i>	Rheumatism, inflammation	Poultice	Leaves	Spontaneous
<i>Fumaria capreolata</i> L.	<i>Papaveraceae</i>	Skin disorders	Decoction	Aerial parts, leaves	Spontaneous
<i>Hedera helix</i> L.	<i>Araliaceae</i>	Cough, bronchitis	Infusion	Leaves	Cultivated
<i>Hordeum vulgare</i> L.	<i>Poaceae</i>	Digestive health, cholesterol	Infusion	Grains	Spontaneous
<i>Ditrichia viscosa</i> (L.) Greuter	<i>Asteraceae</i>	Wound healing, respiratory issues	Inhalation, poultice	Leaves	Spontaneous
<i>Laurus nobilis</i> L.	<i>Lauraceae</i>	Digestive issues, respiratory problems	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Lavandula stoechas</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Anxiety, insomnia, skin conditions.	Diluted oil	Essential oil	Spontaneous
<i>Linum usitatissimum</i> L.	<i>Linaceae</i>	Constipation, cholesterol, inflammation	Decoction	Seeds	Cultivated
<i>Malva sylvestris</i> L.	<i>Malvaceae</i>	Cough, sore throat, inflammation	Infusion	Leaves, flowers	Spontaneous
<i>Marrubium vulgare</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Cough, bronchitis, digestive aid	Infusion, decoction	Aerial parts	Spontaneous
<i>Mentha pulegium</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Digestive problems, menstrual disorders	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Mentha rotundifolia</i> (L.) Huds.	<i>Lamiaceae</i>	Digestive aid, cold relief	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Myrtus communis</i> L.	<i>Myrtaceae</i>	Respiratory infections, diarrhea,	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Nerium oleander</i> L.	<i>Apocynaceae</i>	Skin deases	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Nigella damascena</i> L.	<i>Ranunculaceae</i>	Digestive and, respiratory issues	Infusion	Seeds	Spontaneous
<i>Olea europaea</i> L.	<i>Oleaceae</i>	Hypertension, cholesterol	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Oxalis pes-caprae</i> L.	<i>Oxalidaceae</i>	Diuretic, scurvy	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Pallenis spinosa</i> (L.) Cass.	<i>Asteraceae</i>	Anti-inflammatory, wounds	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Papaver rhoeas</i> L.	<i>Papaveraceae</i>	Cough, sedation, mild pain relief	Infusion, poultice	Leaves, flowers	Spontaneous
<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Fuss.	<i>Apiaceae</i>	Diuretic, urinary disorders	Infusion	Leaves, roots	Cultivated and spontaneous
<i>Pistacia lentiscus</i> L.	<i>Anacardiaceae</i>	Gastrointestinal problems, burns	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Plantago coronopus</i> L.	<i>Plantaginaceae</i>	Cough, wound healing, inflammation	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Plantago lanceolata</i> L.	<i>Plantaginaceae</i>	Wound healing	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Polypodium vulgare</i> L.	<i>Polypodiaceae</i>	Cough, liver disorders	Decoction	Rhizome	Spontaneous

Latin Name	Family	Disease treated	Method of preparation	Part used	Status
<i>Populus alba</i> L.	<i>Salicaceae</i>	Anti-inflammatory, analgesic	Infusion	Bark, buds	Spontaneous
<i>Punica granatum</i> L.	<i>Lythraceae</i>	Diarrhea, parasites, antioxydant	Infusion, mastic resin	Peel, bark	Cultivated
<i>Quercus suber</i> L.	<i>Fagaceae</i>	Diarrhea, inflammation	Decoction	Bark	Spontaneous
<i>Rhamnus alaternus</i> L.	<i>Rhamnaceae</i>	Laxative, liver laxative, liver issues	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Ricinus communis</i> L.	<i>Euphorbiaceae</i>	Constipation, anti-inflammatory	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Memory, digestion	Infusion	Leaves, oil	Spontaneous
<i>Rubus ulmifolius</i> Schott.	<i>Rosaceae</i>	Diarrhea, mouth inflammation	Decoction	Leaves, fruits	Spontaneous
<i>Salvia officinalis</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Sore throat, digestion	Infusion	Leaves	Cultivated
<i>Smilax aspera</i> L.	<i>Smilacaceae</i>	Skin diseases, rheumatism	Decoction	Rhizome	Spontaneous
<i>Thapsia garganica</i> L.	<i>Apiaceae</i>	Joint pain (external use)	Infusion	Arial parts (External use only)	Spontaneous
<i>Thymus vulgaris</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	Cough, bronchitis, antimicrobial	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	<i>Fabaceae</i>	Diabetes, digestion, lactation	Infusion	Seeds	Cultivated
<i>Urginea maritima</i> (L.) Baker.	<i>Asparagaceae</i>	Heart problems (caution: toxic)	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Urospermum dalechampii</i> (L.) Scop.	<i>Asteraceae</i>	Digestive aid	Poultice	Flowers	Spontaneous
<i>Urtica dioica</i> L.	<i>Urticaceae</i>	Arthritis, urinary problems, anemia	Infusion	Leaves	Spontaneous
<i>Viola odorata</i> L.	<i>Violaceae</i>	Cough, insomnia, inflammation	Infusion	Flowers, leaves	Spontaneous
<i>Zea mays</i> L.	<i>Poaceae</i>	Urinary tract problems	Infusion	Stigmas, corn	Cultivated
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>Zingiberaceae</i>	Nausea, inflammation, digestion	Infusion	Fresh or dried	Neither cultivated nor spon-taneous, sold on the markets

in human pharmacopoeia, where 75% of medicines originate from plants, and 25% of them contain at least one active molecule of plant origin (Abayomi, 2010). Indeed, the preservation and control of wild flora, as well as its utilization, have become particularly important (Ham-moudi, 2015). The knowledge of the properties and uses of medicinal plants is generally acquired with age and through long experience passed down from one generation to another. The transmission of this knowledge is currently at risk because it is not always ensured.

Various studies have shown that older individuals are the ones who hold the most knowledge and are the most likely to provide reliable information on the virtues and uses of medicinal plants (Derridj et al., 2010; Bout-abia et al., 2011; Bouasla & Bouasla, 2017; Miara et al., 2018; Lazli et al., 2019; Senouci et al., 2019). Indeed, women are the most knowledgeable and most involved in the understanding and use of medicinal plants. As car-egivers responsible for household and children's health, they use medicinal plants more frequently than men.

These findings confirm the results recorded in other eth-nobotanical studies, particularly those of Souilah (2018) and Nouasria (2022), which have shown that women have greater expertise in traditional herbal medicine in Algeria. For the level of education, the same results were reported by other authors (El Hilah et al., 2015; Boughrara&Legseir, 2016; Miara et al., 2018).

In phytotherapy, medicinal plants can be used whole or in parts (leaf, stem, root, bark, fruit) (Senouci et al., 2019). The importance of using leaves compared to other plant parts is due to the ease and speed with which they can be harvested (Kadri et al., 2018). Additionally, leaves play a role in photosynthesis and sometimes in storing secondary metabolites responsible for the plant's biological properties (Bakiri et al., 2016). The high rate of infused herbal teas used to prepare remedies is due to the fact that this method is the easiest and fastest to prepare. Additionally, it is the most suitable method for warming and disinfecting the body, as well as being the oldest and most well-known (Adossides, 2010). These

results are supported by those of (Petkeviciute et al., 2010), in contrast to the findings of (Giday et al., 2003), where most people use medicinal plants in the form of fresh juices.

As demonstrated by various studies, particularly those of (Mikou et al., 2015) and (Lazli et al., 2019), infusion is the most commonly adopted method. It is considered more beneficial and practical (Bouasla & Bouasla, 2017). This preparation method is best suited for delicate plant parts such as leaves, flowers, and flowering tops. In contrast, decoction is recommended for hard and compact plant parts (wood, bark, stems, roots), which release their active compounds only after a relatively long exposure to heat (Lazli et al., 2019).

According to Chevallier (2001), this unusual reliance on traditional medicine is explained by the fact that it offers natural remedies that are well accepted by the body without inducing side effects.

The Lamiaceae family is the most representative in our study region. The dominance of this family was also recorded in other Algerian provinces, notably Adrar and Chlef (Kadri et al., 2018; Maamar sameut et al., 2020), as well as in other neighboring countries such as Morocco (Benkhniue et al., 2011; El Hilah et al., 2015).

Conclusions. The ethnobotanical survey conducted in the two regions, El Hadaiek and Collo

known for their rich floristic and ecological diversity, revealed that the local population possesses extensive knowledge of traditional phytotherapy.

This study allowed us to describe the various medicinal functions of plants as recognized by the local inhabitants. It highlights that all parts of the plants are used for therapeutic purposes.

The local populations of the study area place their trust in traditional medicine for their primary healthcare needs. Therefore, coordinated efforts should be made to integrate traditional medicine practitioners into the healthcare system. However, despite the encouraging results of this ethnobotanical survey, precautions must be considered; it remains inadvisable to use a plant without consulting a specialist.

The valorization of medicinal plants can contribute to increased income, particularly among the rural population, which benefits from certain support projects in Algeria. The findings of this study provide valuable information that can be utilized in various scientific research fields, particularly pharmacology and phytochemistry.

Overall, the results obtained provide scientific justification for the widespread use of medicinal plants and further confirm their importance in the treatment of numerous diseases.

BIBLIOGRAPHY

- Abayomi S. Medicinal plants and traditional medicine of Africa. Ibadan, Nigeria : Karthala Editions, 2010. 109 p.
- Adossides A. The sector: aromatic & medicinal plants. Project "Assistance to Agricultural Census". FAO, Lebanon, 2003. 70 p.
- Bakiri N., Bezzi M., Khelifi L., Khelifi-Slaoui M. Ethnobotanical survey of the medicinal plant *Peganum harmala* L. in the M'sila Region. *Agriculture*. 2016. № 1. P. 38–42.
- Benkhniue O., Zidane L., Fadli M., Elyakoubi H., Rochdi A., Douira A. Ethnobotanical study of medicinal plants in the Mechraa Bel Ksiri Region (Gharb Region, Morocco). *Acta Bot. Barc.* 2011. № 53. P. 191–216.
- Bouasla A., Bouasla I. Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria. *Phytomedicine*. 2017. № 36. P. 68–81.
- Boughrara B., Legseir B. Ethnobotanical study close to the population of the extreme north east of Algeria: The municipalities of El Kala National Park (EKNP). *Ind. Cro. Prod.* 2016. № 88. P. 2–7.
- Boutabia L., Telailia S., Cheloufi R., Chefrour A. The medicinal flora of the Oum Ali forest massif (Zitouna – Wilaya of El Tarf – Algeria): Inventory and ethnobotanical study. *INRGREF*. 2011. № 15. Special Issue. P. 201–213.
- Bouزيد A., Chadli R., Bouزيد K. Ethnobotanical study of the medicinal plant *Arbutus unedo* L. in the Sidi Bel Abbès Region of Western Algeria. *Phytothérapie*. 2017. № 15. P. 373–378. DOI: 10.1007/s10298-016-1027-6.
- Chevallier A. Encyclopedia of medicinal plants. Paris, France : Larousse Editions, 2001. 335 p.
- Derridj A., Ghemouri G., Meddour R., Meddour-Sahar O. Ethnobotanical approach to medicinal plants in Kabylie (Wilaya of Tizi Ouzou, Algeria). *Acta Hort.* 2010. № 853. P. 425–434. DOI: 10.17660/ActaHortic.2010.853.52.
- El Hilah F., Ben Akka F., Dahmani J., Belahbib N., Zidane L. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the treatment of respiratory system infections in the Central Plateau of Morocco. *J. Anim. Plant Sci.* 2015. № 25 (2). P. 3886–3897.
- Giday M., Asfaw Z., Elmqvist T., Woldu Z. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Zay people in Ethiopia. *J. Ethnopharm.* 2003. № 85. P. 43–52. DOI: 10.1016/s0378-8741(02)00359-8.
- Hammoudi R. Biological activities of some secondary metabolites extracted from medicinal plants of the Southern Algerian Sahara. PhD Thesis, University of Ouargla, Algeria, 2015. 166 p.
- Kadri Y., Moussaoui A., Benmebarek A. Ethnobotanical study of some medicinal plants in a hyper-arid region of Southwestern Algeria: "The Case of Touat in the Wilaya of Adrar". *J. Anim. Plant Sci.* 2018. № 36 (2). P. 5844–5857.
- Lazli A., Beldi M., Ghouri L., Nouri N. H. Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants in the Bougous Region (El Kala National Park, Northeastern Algeria). *Bull. Soc. R. Sci. Liège*. 2019. № 88. P. 22–43. DOI: 10.25518/0037-9565.8429.
- Maamar sameut Y., Belhacini F., Bounaceur F. Ethnobotanical study in the Southeast of Chlef (Western Algeria). *Agrobiologia*. 2020. № 10 (2). P. 2044–2061.

- Miara M. D., Bendif H., Ait Hammou M., Teixidor-Toneu I. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *J. Ethnoph.* 2018. № 219. P. 248–256. DOI: 10.1016/j.jep.2018.03.011.
- Mikou K., Rachiq S., Jarrar Oulidi A., Beniaich G. Ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants used in the city of Fez, Morocco. *Phytotherapy*. 2015. DOI: 10.1007/s10298-015-0965-8.
- Nouasria D. Study of floristic biodiversity in the Guelma Region. PhD Thesis. University of Badji Mokhtar Annaba. Algeria, 2022. 122 p.
- Petkeviciute Z., Savickiene N., Savickas A., Bernatoniene J., Simaitiene Z., Kalveniene Z., Pranskunas A., Lazauskas R., Antanas Mekas T. Urban ethnobotany study in Samogitia region, Lithuania. *J. Med. Plant Res.* 2010. № 4 (1). P. 64–71.
- Quezel P., Sant, S. New flora of Algeria and the Southern desert regions. 2 volumes. Paris : C.N.R.S., 1962–1963. 1170 p.
- Sakhraoui N. Synopsis of medicinal succulent plants and their traditional uses in Algeria. *Bradleya*. 2025. № 43. P. 175–184. DOI: 10.25223/brad.n43.2025.a18.
- Senouci F., Ababou A., Chouieb M. Ethnobotanical survey of the medicinal plants used in the Southern Mediterranean. Case Study: The Region of Bissa (Northeastern Dahra Mountains, Algeria). *Pharma. J.* 2019. № 11 (4). P. 647–659. DOI: 10.5530/pj.2019.11.103.
- Souilah N. Study of the chemical composition and traditional and modern therapeutic properties of essential oils and phenolic compounds of some species from Northeastern Algeria. PhD Thesis. University of Frères Mentouri Constantine 1. Algeria, 2018. 188 p.
- Véla E., Benhouhou S. Evaluation of a new plant biodiversity hotspot in the Mediterranean Basin (North Africa). *C. R. Biol.* 2007. № 330. P. 589–605. DOI: 10.1016/j.crv.2007.04.006.
- Zeggwagh A. A., Lahlou Y., Bousliman Y. Survey on the toxicological aspects of phytotherapy used by an herbalist in Fez, Morocco. *Pan Afr. Med. J.* 2013. № 14. P. 125. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746.

REFERENCES

- Abayomi, S. (2010). *Likarski rosliny ta tradytsiina medytsyna Afryky* [Medicinal plants and traditional medicine of Africa]. Ibadan, Nigeria, Karthala Editions.
- Adossides, A. (2003). Sektor: aromatychni ta likarski rosliny [The sector: aromatic & medicinal plants]. Project “Assistance to Agricultural Census”, FAO, Lebanon.
- Bakiri, N., Bezzi, M., Khelifi, L., & Khelifi-Slaoui, M. (2016). Etnobotanichne doslidzhennia likarskoi rosliny *Peganum harmala* L. u rehioni M'sila [Ethnobotanical survey of the medicinal plant *Peganum harmala* L. in the M'sila Region]. Zhurnal “Silske hospodarstvo”- Agriculture, 1, 38–42.
- Benkhniue, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyakoubi, H., Rochdi, A., & Douira, A. (2011). Etnobotanichne doslidzhennia likarskykh roslin u rehioni Meshraa-Bel-Ksiri (rehion Harb, Marokko) [Ethnobotanical study of medicinal plants in the Mechraa Bel Ksiri Region (Gharb Region, Morocco)]. *Acta Bot. Barc.*, 53, 191–216.
- Bouasla, A., & Bouasla, I. (2017). Etnobotanichne obstezhennia likarskykh roslin na pivnichesno-skhodi Alzhryu [Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria]. *Phytomedicine*, 36, 68–81.
- Boughrara, B., & Legseir, B. (2016). Etnobotanichne doslidzhennia sered naselennia kraïnoho pivnichno-skhidnoho rehionu Alzhryu: Hromady Natsionalnoho parku El Kala (EKNP) [Ethnobotanical study close to the population of the extreme north east of Algeria: The municipalities of El Kala National Park (EKNP)]. *Ind. Cro. Prod.*, 88, 2–7.
- Boutabia, L., Telailia, S., Cheloufi, R., & Chefrour, A. (2011). Likarska flora lisovoho masyvu Um Ali (Zitouna – Vilaia El-Tarf – Alzhyr): Inventaryzatsiia ta etnobotanichne doslidzhennia [The medicinal flora of the Oum Ali forest massif (Zitouna – Wilaya of El Tarf – Algeria): Inventory and ethnobotanical study]. *INRGREF*, 15, Special Issue, 201–213.
- Bouزيد, A., Chadli, R., & Bouزيد, K. (2017). Etnobotanichne doslidzhennia likarskoi rosliny *Arbutus unedo* L. u rehioni Sidi Bel Abbes Zakhidnoho Alzhryu [Ethnobotanical study of the medicinal plant *Arbutus unedo* L. in the Sidi Bel Abbés Region of Western Algeria]. *Phytotherapy*, 15, 373–378. DOI: 10.1007/s10298-016-1027-6.
- Chevallier, A. (2001). *Entsyklopediia likarskykh roslin* [Encyclopedia of medicinal plants]. Larousse Editions, Paris, France.
- Derridj, A., Ghemouri, G., Meddour, R., & Meddour-Sahar, O. (2010). Etnobotanichni pidkhiid do likarskykh roslin u Kabylïi (Vilaia Tizi Uzu, Alzhyr) [Ethnobotanical approach to medicinal plants in Kabylie (Wilaya of Tizi Ouzou, Algeria)]. *Acta Hort.*, 853, 425–434. DOI: 10.17660/ActaHortic.2010.853.52.
- El Hilah, F., Ben Akka, F., Dahmani, J., Belahbib, N., & Zidane, L. (2015). Etnobotanichne doslidzhennia likarskykh roslin, yaki vykorystovuiut'sia dlia likuvannia infektsii dykhal'noi systemy na Tsentral'nomu ploskorivni Marokko [Ethnobotanical study of medicinal plants used in the treatment of respiratory system infections in the Central Plateau of Morocco]. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 25 (2), 3886–3897.
- Giday, M., Asfaw, Z., Elmqvist, T., & Woldu, Z. (2003). Etnobotanichne doslidzhennia likarskykh roslin, sheho vykorystovuiut'sia narodom Zay v Etiopii [An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Zay people in Ethiopia]. *Journal of Ethnopharmacology*, 85, 43–52. DOI: 10.1016/s0378-8741(02)00359-8.
- Hammoudi, R. (2015). Biologichna aktyvnist deiakykh vtotynnykh metabolitiv, vydilenykh z likarskykh roslin Pivdennoho Alzhyrskoho Sakhary [Biological activities of some secondary metabolites extracted from medicinal plants of the Southern Algerian Sahara]. PhD Thesis, University of Ouargla, Algeria, 166 p.
- Kadri, Y., Moussaoui, A., & Benmebarek, A. (2018). Etnobotanichne doslidzhennia deiakykh likarskykh roslin u nadzvychajno posushlyvomu rehioni pvidenno-zakhidnoho Alzhryu: “Vypadok Tuat u vilaii Adrar” [Ethnobotanical study of some medicinal plants in a hyper-arid region of Southwestern Algeria: “The Case of Touat in the Wilaya of Adrar”]. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 36 (2), 5844–5857.
- Lazli, A., Beldi, M., Ghouri, L., & Nouri, N.H. (2019). Etnobotanichne doslidzhennia ta inventaryzatsiia likarskykh roslin u rehioni Buřus (Natsional'nyi park El-Kala, pivnichno-skhidnyi Alzhyr) [Ethnobotanical study and inventory of medicinal plants in

the Bougous Region (El Kala National Park, Northeastern Algeria)]. *Bulletin of the Royal Society of Sciences of Liège*, 88, 22–43. DOI: 10.25518/0037-9565.8429.

Maamar sameut, Y., Belhacini, F., & Bounaceur, F. (2020). Etnobotanichne doslidzhennia na pivdenno-skhodi Chlefu (Zakhidnyi Alzhir) [Ethnobotanical study in the Southeast of Chlef (Western Algeria)]. *Agrobiologia*, 10 (2), 2044–2061.

Miara, M.D., Bendif, H., Ait Hammou, M., & Teixidor-Toneu, I. (2018). Etnobotanichne obstezhennia likarskykh roslyn, shcho vykorystovuiut'sia kochevykamy v alzhyrskii stepi [Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe]. *Journal of Ethnopharmacology*, 219, 248–256. DOI: 10.1016/j.jep.2018.03.011 [13].

Mikou, K., Rachiq, S., Jarrar Oulidi, A., & Beniaich, G. (2015). Etnobotanichne doslidzhennia likarskykh ta aromatychnykh roslyn, shcho vykorystovuiut'sia u misti Fez, Marokko [Ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants used in the city of Fez, Morocco]. *Phytotherapy*. DOI: 10.1007/s10298-015-0965-8.

Nouasria, D. (2022). Doslidzhennia florystychnoho riznomanittia rehionu Guelma. Dysertatsiia na zdobuttia naukovooho stupenia doktora filosofii. Universytet Badzhi Mokhtar, Annaba, Alzhir [Study of floristic biodiversity in the Guelma Region. PhD Thesis. University of Badji Mokhtar Annaba, Algeria]. 122 p.

Petkeviciute, Z., Savickiene, N., Savickas, A., Bernatoniene, J., Simaitiene, Z., Kalveniene, Z., Pranskunas, A., Lazauskas, R., & Antanas Mekas, T. (2010). Miskoe etnobotanichne doslidzhennia v rehioni Zhamoitii, Lytva [Urban ethnobotany study in Samogitia region, Lithuania]. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (1), 64–71.

Quezel, P., & Santa, S. (1962–1963). *Nova flora Alzhiru ta pivdennykh pustelnykh rehioniv* [New flora of Algeria and the Southern desert regions]. Paris: C.N.R.S., 2 volumes.

Sakhraoui, N. (2025). Khortkyi ohliad likarskykh sukulentnykh roslyn ta yikh tradytsiine vykorystannia v Alzhiri [Synopsis of medicinal succulent plants and their traditional uses in Algeria]. *Bradleya* 43, 175–184. DOI: 10.25223/brad.n43.2025.a18.

Senouci, F., Ababou, A., & Chouieb, M. (2019). Etnobotanichne obstezhennia likarskykh roslyn, shcho vykorystovuiut'sia na pivdenному Sredzemnomori. Pryklad doslidzhennia: rehion Bissa (pivnichno-skhidni hory Dakhra, Alzhir) [Ethnobotanical survey of the medicinal plants used in the Southern Mediterranean. Case Study: The Region of Bissa (Northeastern Dahra Mountains, Algeria)]. *Pharmaceutical Journal*, 11 (4), 647–659. DOI: 10.5530/pj.2019.11.103.

Souilah, N. (2018). Doslidzhennia khimichnoho skladu ta tradytsiinykh i suchasnykh likuvalnykh vlastyvostei efektnykh olii ta fenolovykh spoluk deiakykh vydiv z pivnichno-skhidnoho Alzhiru [Study of the chemical composition and traditional and modern therapeutic properties of essential oils and phenolic compounds of some species from Northeastern Algeria]. PhD Thesis. University of Frères Mentouri Constantine 1, Algeria. 188 p.

Véla, E., & Benhouhou, S. (2007). Evaluation of a new plant biodiversity hotspot in the Mediterranean Basin (North Africa) [Evaluation of a new plant biodiversity hotspot in the Mediterranean Basin (North Africa)]. *Copmtes Rendus Biology*, 330, 589–605. DOI: 10.1016/j.crv.2007.04.006.

Zeggwagh, A.A., Lahlou, Y., & Bousliman, Y. (2013). Obstezhennia toksykologichnykh aspektiv fitoterapii, yaku vykorystovuie travnyk u misti Fez, Marokko [Survey on the toxicological aspects of phytotherapy used by an herbalist in Fez, Morocco]. *Pan African Medical Journal*, 14, 125. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2025

Стаття прийнята до друку 08.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interest: none.

Authors' contribution:

Nouasria D. – data collection and analysis, article writing, article revisions, conclusions;

Ayari D. – critical review;

Sakhraoui N. – article revisions, final approval of the article;

Touil W. – article revisions, conclusions.

Email address for correspondence with authors: dj.nouasria@univ-skikda.dz

UDC 633.11: 581.524.13

Svetlana OKRUSHKO

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Botany, Genetics and Plant Protection, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (svitlanaokruzko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9610-9830

SCOPUS: 5804215010

Pavlo VERHELES

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Botany, Genetics and Plant Protection, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (pasha425@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4101-1465

SCOPUS: 58156184700

Liudmyla YAKOVETS

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Botany, Genetics and Plant Protection, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (ludmila28334@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5283-7169

SCOPUS: 57882068200

To cite this article: Okrushko S., Verheles P., Yakovets L. (2025). Vplyv vodnykh ekstraktiv korenevyskh *Elymus repens* L. na prorostannya nasinnya kukurudzy [The effect of aqueous extracts from *Elymus repens* L. rhizomes on the germination of corn seeds]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 119–127, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-119>

THE EFFECT OF AQUEOUS EXTRACTS FROM *ELYMUS REPENS* L. RHIZOMES ON THE GERMINATION OF CORN SEEDS

Actuality. The conditions for plant growth and development in phytocenoses are determined not only by the level of soil fertility and weather factors, but they also significantly depend on the chemicals released into the environment by neighboring species. The chemical interaction of cultivated plants and weeds in agrophytocenoses is a complex problem that requires detailed study. As a medicinal plant, creeping wheatgrass is widely recommended in folk and official medicine. But its presence on agricultural lands leads to a decrease in the yield of cultivated plants due to the toxicity of the excretions.

The aim of the study. To consider the effect of water-soluble extracts from the rhizomes of *Elymus repens* L. at different concentrations on the germination processes of corn seeds.

Material and methods. The rhizomes of creeping pyrium were selected in the autumn after the end of the growing season. The experimental material was dried to air-dry state and crushed into particles 3–4 mm in size. For extraction, a weighted portion of the rhizome of *Elymus repens* L. (0,5, 1 and 10 g) was transferred to a glass container and added 100 ml of distilled room temperature. The process of extraction according to the technique lasted 1 day in the temperature of +20 °C.

Research results. Water-soluble secretions from the rhizomes of *Elymus repens* L. inhibit the germination energy of corn seeds regardless of their concentration level. There was a suppression of the length of the germinal root of corn from 2,38 cm to 3,86 cm in the experimental variants on the fourth day. The total length of the root system was shorter by 40,7–68,5% on the 7th day. Aqueous extracts from the rhizomes of *Elymus repens* L. inhibited the growth of corn stalks from 27,3 to 30,9% compared to the control option, where the seeds were germinated in distilled water. An aqueous extract with a concentration of 1:1 000 had a stimulating effect on germination and further growth of corn seedlings. The inhibitory effect was decreasing within 5–11 days of the germination of corn seeds depending on the concentration of allelopathically active substances of *Elymus repens* L. in an aqueous solution.

Conclusion. Aqueous extracts of *Elymus repens* L. rhizomes in a concentration of 1:100; 1:50; 1:20 and 1:10 have a negative effect on the germination of corn seeds. They inhibit the growth of the germinal root from 20,5% (1:100) to 74,9% (1:10), and subsequently, the stem from 27,3 to 30,9%.

Key words: *Elymus repens* L., water-soluble secretions, corn, seed germination, suppression, stimulation.

Світлана ОКРУШКО

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри ботаніки, генетики та захисту рослин, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (svitlanaokruzko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9610-9830

SCOPUS: 5804215010

Павло ВЕРГЕЛЕС

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри ботаніки, генетики та захисту рослин, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (pasha425@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4101-1465

SCOPUS: 58156184700

Людмила ЯКОВЕЦЬ

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри ботаніки, генетики та захисту рослин, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (ludmila28334@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5283-7169

SCOPUS: 57882068200

Бібліографічний опис статті: Окрушко С., Вергелес П., Яковець Л. (2025). Вплив водних екстрактів кореневищ *Elymus repens* L. на проростання насіння кукурудзи. *Фітотерапія. Часопис*, 3 119–127, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-119>

ВПЛИВ ВОДНИХ ЕКСТРАКТІВ КОРЕНЕВИЩ *ELYMUS REPENS* L. НА ПРОРОСТАННЯ НАСІННЯ КУКУРУДЗИ

Актуальність. Умови росту й розвитку рослин у фітоценозах визначаються не лише рівнем родючості ґрунту та погодними чинниками, вони істотно залежать і від хімічних речовин, що виділяють у довкілля сусідні види. Хімічна взаємодія культурних рослин і бур'янів в агрофітоценозах є складною проблемою, що потребує детального вивчення. Як лікарська рослина пирій повзучий широко рекомендується в народній і офіційній медицині. Але його наявність на сільськогосподарських угіддях веде до зниження врожайності культурних рослин, через токсичність виділень.

Мета дослідження – розглянути вплив водорозчинних виділень із кореневищ *Elymus repens* L. за різної концентрації на процеси проростання насіння кукурудзи.

Матеріал і методи. Кореневища пирію повзучого відбиралися в осінню пору, після завершення вегетаційного сезону. Дослідний матеріал висушували до повітряно-сухого стану й подрібнювали на частинки розміром 3–4 мм. Для екстрагування зважену порцію кореневища *Elymus repens* L. (0,5, 1 та 10 г) переносили у скляну ємність і додавали 100 мл дистильованої води кімнатної температури. Процес екстрагування згідно з методикою тривав 1 добу за температурного режиму +20 °С.

Результати дослідження. Відбулося пригнічення довжини зародкового корінця кукурудзи із 2,38 до 3,86 см в дослідних варіантах на четверту добу. Загальна довжина кореневої системи на сьому добу була меншою на 40,7–68,5%. Водні витяжки з кореневищ *Elymus repens* L. пригнічували ріст стебел кукурудзи від 27,3 до 30,9% порівняно з контрольним варіантом, де насіння пророщували в дистильованій воді. Водний екстракт концентрацією 1:1 000 чинив стимулюючу дію на проростання та подальший ріст сходів кукурудзи. Інгібуючий ефект зменшувався протягом 5–11 діб після проростання насіння кукурудзи залежно від концентрації аллопатично активних речовин *Elymus repens* L. у водному розчині.

Висновок. Водні екстракти кореневищ *Elymus repens* L. у концентрації 1:100; 1:50; 1:20 і 1:10 негативно впливають на схожість насіння кукурудзи. Вони пригнічують ріст зародкового корінця із 20,5% (1:100) до 74,9% (1:10), а згодом і стебла, із 27,3 до 30,9%.

Ключові слова: *Elymus repens* L., водорозчинні виділення, кукурудза, проростання насіння, пригнічення, стимуляція.

Introduction. Actuality. Corn is characterized by the highest level of potential productivity among cereals. However, it has a very low competitive ability to weed. Corn seeds are placed in the soil where the vegetative and generative organs of the weeds are located. Perennial weeds are particularly dangerous in terms of allelopathic effects on crops. Weeds, classified as perennials, contain a large supply of nutrients in their underground

organs. They form a significant vegetative mass that is a threat to the normal growth of crops throughout the growing season and after their death and decomposition. Therefore, couch grass (*Elymus repens* L. or *Agropirum repens* L.) as a noxious and common weed in Ukraine was chosen for a detailed study of phytocompetition in order to evaluate its effect on the germination of corn seeds. The allelopathic pressure of *Elymus repens* L.

at the stage of crop seed germination has not been sufficiently studied. Thus, this issue is researched in this scientific work using the example of corn.

The allelopathic effect of some plants on others occurs when physiologically active substances accumulate in their environment. These substances are released by plants during their vital activity. Avoiding or reducing the inhibitory effect of weed allelochemicals on crop seedlings can provide them with favorable starting conditions for controlling phytosanitary conditions in agroecosystems. The interaction of different types of plants is either positive if one species secretes a substance that stimulates the growth and development of another or negative if the interaction has an inhibitory (suppressive) nature (Kong et al., 2019; Schandry & Becker, 2020; Tsytsiura, 2021). Cases of negative chemical effects of weeds on crops are most often found in the agricultural sector. The degree of negative impact of certain types of weeds mainly depends on the toxicity of their secretions for crops.

(Georgieva et al., 2021) consider that cultivation of varieties tolerant to allelopathic compounds is a promising addition to the current strategy of weed control, especially in organic production.

It is well known that the prevalence of weeds among agricultural crops causes a significant decrease in the height of crops and their lower productivity. Co-growth of unwanted vegetation with crops and their above-ground physical interactions have been studied to a sufficient extent. However, the chemical impact of weeds on crops, their effects of intra-life and post-mortem secretions should be considered in more detail, taking into account the latest scientific reports on the high level of allelopathic pressure (Tsytsiura & Sampietro, 2024; Sahrir et al., 2023). According to Tsytsiura (2022), all agricultural measures should be aimed at removing allelopathic stress by inactivating toxic substances by chemical methods, by selecting tolerant plants capable of metabolizing, binding or neutralizing them with the products of their secretions.

Biologically active substances have a stimulating, neutral, or inhibitory effect, depending on the level of concentration, chemical composition, and other factors (Fozia et al., 2020; Shah et al., 2022).

The aim of the study – study of the effect of different concentrations of water-soluble allelopathically active substances from wheatgrass rhizomes on the germination of corn seeds.

Materials and research methods. The research material was aqueous extracts of different concentrations from the rhizomes of *Elymus repens* L. and corn seeds. Rhizomes of *Elymus repens* L. were selected when the largest number of substances accumulated in

them, that is, after the end of the growing season. For the experiment, corn grain of the Kremlin 200 SV hybrid was selected.

Coach grass rhizome contains polysaccharide triticin (up to 10%), mucilage (up to 10%), fructose (up to 4%), mannitol (up to 3%), mesoinositol, levulose, phenolic compound avenin, fatty (1,5%) and essential oil, triterpene, agronirene, malic acid; vitamin C (up to 156 mg%), carotene (up to 85 mg%), silicic acid and other substances (Medicinal plants ...).

Aqueous extracts from its rhizomes were obtained in accordance with methodical recommendations (Manufacturing requirements ...). The material was dried and crushed into 3-4 mm particles. A weighed portion of the rhizome of the weed was transferred to glass containers and 100 ml of distilled water at room temperature was added for extraction. For better contact of the raw material with water, stirring was carried out with a glass rod for 1 min. Containers were kept in a boiling water bath (100°C) for 15 minutes, followed by cooling for 45 minutes. The extracted solution was filtered from the plant mass after one day. Germination was carried out in 4 repetitions using 10 corn seeds belonging to a single sowing fraction under a thermostat regime with a temperature of + 22 °C. Experiments were carried out with aqueous extracts of wheatgrass at a concentration of 1:1 000; 1:100; 1:50; 1:20 and 1:10. 7 ml of distilled water (for the control variant) or aqueous extract of the appropriate concentration (for experimental variants) were placed in each Petri dish to the seeds. Another 3 ml of water or extract was added on the fourth day. Indicators of the energy of seed germination on all experimental variants were determined on the 4th day, and the germination dynamics were determined up to the 11th day with a 24-hour interval after placing the Petri dishes in the thermostat. The obtained results, were compared with the control results, where seeds were germinated in distilled water.

The statistical analysis of the data was carried out by calculating the arithmetic mean ($\bar{x}$) $\pm$ standard deviation (SD) for each variant.

Corn grows slowly in the initial stages, so weeds have the opportunity to occupy a significant area and suppress the crop. Nowadays the problem of segetal vegetation qualitative control in corn agrophytocoenoses is relevant. Corn has a weak biological potential of coenotic weed resistance in the first half of the growing season. The task of the agronomic service is to protect it from the harmful effects of segetal vegetation and support young crops in the future.

Research results and their discussion. Modern technologies being used in the competitive agricultural

crop production are the means of functioning of sustainable systems in agriculture. It is possible to improve the efficiency and stability of agriculture only due to the introduction of intensive crop growing technologies. The latest technologies contribute to a more efficient use of the potential of modern varieties and hybrids, and increase yields and their quality by influencing the productive process of plant development (Bogomaz et al., 2025). Consider that these technologies favour the optimization of production costs with regard to the ecological safety of the environment and maintain the relative agroecosystem balance.

Plants interact with each other through chemical secretions, which have a complex structure and variable composition.

The study of the effects of aqueous extracts of couch grass rhizomes on the germination of corn seeds was carried out in laboratory conditions, which included the assessment of such indicators as germination energy and germination. Weeds that invade crops contest for environmental resources alongside releasing certain chemicals into the soil, thereby lowering yield potential (Lalbiakdika et al., 2021).

Maize is one of the dominant crops in Ukraine and the world (Palamarchuk et al., 2021). Maize is one of the most productive cereals and uses many resources, including soil, moisture, light, nutrients, etc., to generate its productivity (Palamarchuk et al., 2024).

Corn (species *Zea mays* L.) is a crop of versatile use and high yield. Attention to the production of corn grain, as one of the main crops of modern world agriculture, due to the wide range of its use, as it is an important component of agricultural production in Ukraine. There is a tendency in the world to increase the production of corn grain. There can be observed a significant increase in the area under corn grown for grain in Ukraine and World Research of this issue is a relevant and decisive factor in the process of forming the most productive parameters of corn and has scientific and practical significance.

Competitive relations between crops and weeds begin when seeds germinate. Studies of the conditions of seed germination in crops have shown an inhibitory or stimulating effect of allelochemicals from weeds.

Competition between crops and weeds is high in the first half of the growing season. The intensity of corn weeding processes depends on many factors, namely the presence of weed seeds and vegetative organs in the soil, the temperature and humidity of the soil, the structure of the soil and its illumination or shading. The search for weed control options will allow herbological protection to be carried out during a critical period for crops and

will allow crops to have a high level of potential yield (Khamare et al., 2022; Chenyin et al., 2023).

Scientists also pay attention to the size of corn seeds because the reserves of nutrients from the seed are used during the germination period. Therefore, the external influence is minimized at this time. Its embryo consumes reserve substances from the grain during seed germination. This process requires organic substances to be converted into soluble forms. This transformation occurs due to the work of enzymes activated by phytohormones of the gibberellin group. Moisture absorption processes are based on physical and chemical mechanisms of water sorption from the substrate, but they are necessarily accompanied by biochemical changes. As soon as the synthesis of hormones begins, the seeds begin to germinate. At this time, it intensively uses moisture and spends a lot of energy. The start of competitive relations within a species (in conditions of thickening) and interspecies relations (in conditions of simultaneous germination with other species) will depend on the germination conditions provided by humans to crops.

If crop seedlings are in an environment saturated with allelopathically active substances, their growth rate can change significantly (Chen et al., 2017; Novak et al., 2021; Tsytsiura & Narwal, 2025). Accordingly, crop seedlings may appear on the soil surface sooner or later. Sharp competition between plants in the horizontal plane takes place at the beginning of the growing season. According to Schandry & Becker (2020) therefore, fast and friendly crops have better chances of dominance and formation of a favorable phytocenvironment for themselves. Ecological and microclimatic conditions of the cenosis will be comfortable for the growth and development of crops, so they will be able to control the level of the presence of weedy vegetation and minimize their harmful effects. Thus, the study of the conditions of crop seed germination and the allelopathic influence of harmful weed species on this process is important for modern agricultural science. It should be taken into account that crops also release certain substances into the environment during their growing season. Plants in the phytocenosis adapt to survive and change the living conditions for other species (Kong et al., 2024). They fight for existence through chemical and physical effects on neighboring objects. Each species tries to occupy its ecological niche.

(Gao et al., 2020) have established that phytocompetition in the coenosis depends on the allelopathic activity of the species participating in it. It is difficult to account for the allelopathic pressure of each weed species on the crop under field conditions. As a rule, the influence of one species on cultivated plants is studied under con-

trolled conditions in the laboratory. Allelopathy is a complex ecological phenomenon that has a multi-faceted effect.

Many crop plants and perennial weed species have been known for their allelopathic effects. Roots are the main point of release of allelochemicals. Although allelochemicals are produced by the entire plant, root exudation is the primary source of release of these chemicals into the soil environment.

Coach grass reserves a significant part of the nutrients in underground stems. It emits various substances into the environment that have a significant negative impact on neighboring plants.

The period of seed germination is characterized by intense reactions in seeds. These reactions may vary in rates depending on quality of the aqueous solution and its chemical composition. As a result, the growth processes and the formation of seedling organs are affected (Chenyin et al., 2023).

Weed residues in the soil provide a gradual supply of physiologically active substances to the crop bed. A specific allelopathic level is established on each field, which will depend on the vital products of all living components of the agroecosystem.

According to other researchers' studies on the effects of water extracts from different parts of *Elymus repens* L., the highest allelopathic activity is characteristic of its rhizomes (Gao et al., 2020; Tsytsiura & Sampietro, 2024).

These underground parts have been in the soil for many years and can cause significant problems in the cultivation of agricultural crops even after losing their vital activity. They will accumulate various compounds in the presence of moisture in the soil where the rhizomes are located. It is worth knowing their influence on soil microbiota and the root system of crops.

When a germinal root appears, it will absorb both water and substances soluble in it. Their chemical composition will determine the growth rate of this new plant. The chemical composition of aqueous extracts from the rhizomes of *Elymus repens* L. had a significant effect on the germ root growth rate. The length measurement was carried out on the 4th day of the experiment (table 1).

According to Table 1 data, the increase in the extract concentration from the coach grass rhizomes caused a decrease of corn germ root. Note that a higher concentration of allelopathically active substances has a greater

effect on seed germination. Weeds are a serious threat to crop production as they interfere with the crop growth and development and result in significant crop losses. Knowledge on allelopathic interactions could be used in sustainable weed management. The lag of germinal roots growth was clearly visible in the Petri dish on the version with 1:100 and 1:10 concentration of the extract from the coach grass rhizomes (fig. 1).



Fig. 1. Energy of corn seed germination on the 4th day

(Fozia et al., 2020) believe that this is the result of inhibition of the germination energy and growth processes.

The analysis of the obtained data showed inhibition of seed germination. If all the seeds began to germinate in the control variant, some of the seeds were in the swelling phase in the experimental variants. In the second variant, a 1:1 000 aqueous extract from coach grass rhizomes was the medium for the corn seeds germination. As a result, only 95,9% of the seeds formed a primary root. Increasing the concentration in the ratio of 1:100 led to the germination of 81,8% of corn seeds; 1:50 led to the germination of 80,4% of corn seeds; 1:20 led to the germination of 79,7% of corn seeds. Only 72,4% of experimental seeds germinated under conditions of the highest concentration of aqueous extract from coach grass rhizomes (1:10). That is, the germination energy of corn seeds depended on the allelopathic action of substances extracted into an aqueous solution from coach grass rhizomes. It decreased with increasing extract concentration. In the sixth variant, the delay in the growth of the corn germ root was 80,8% compared to the control variant. The specimens in the experimental Petri dish differed significantly in size. This means that the grain will germinate unevenly in the field. Taller plants will suppress lower ones that suffer from the neg-

Table 1

The corn germ root length depending on the environment on the 4th day ($\bar{x} \pm SD$, $n = 4$)

Variant	Control (distilled water)	Aqueous extract 1:1 000	Aqueous extract 1:100	Aqueous extract 1:50	Aqueous extract 1:20	Aqueous extract 1:10
Germ root, cm	$4,78 \pm 0,03$	$4,81 \pm 0,03^*$	$2,40 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,02^{**}$	$1,02 \pm 0,01^{**}$	$0,92 \pm 0,01^{**}$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ compared to control.

ative effects of weeds. That is, there will be an inhibitory effect of intraspecific competition for such plants. Such an indicator as the density of plant standing will be low in such crops.

The calculations carried out on the 7th day of the experiment also confirmed the inhibitory effect of higher concentrations of aqueous extract from *Elymus repens* L. rhizomes on the seedling height and the root system length of corn.

According to the data in table 2, higher concentrations of aqueous extracts from *Elymus repens* L. rhizomes inhibit the growth of the root system, which should provide the plant with nutrients from the external environment for this particular period of development. Accordingly, such weakened samples of crops will not be able to provide a high level of productivity, worthy of competing with weeds, and good immunity to diseases. The data on the germination of corn seeds in the second variant with the lowest concentration of water extract from wheat rhizomes (1:1 000) are of interest. This is consistent with literature data indicating that the allelopathic effect of knees depends on the concentration level along with other factors (Novak et al., 2021; Schandry & Becker, 2020). It also explains the contradiction in the information about the applied phytoncidal effect between plants (Gao et al., 2020).

All three experimental indicators were higher than in the control variant. Thus, this concentration showed a stimulating effect on the further growth of both the root system and the stem.

This outcome is in line with the researches indicating that the allelopathic effect depends on the level of concentration along with other factors. According to (Gao et al., 2020) it also explains the presence of contradictions in the information concerning the phytoncide effect between plants. The lowest indicators of seedling height and root system length were observed with a 1:10 extract concentration in the sixth variant. The length of the stem was shorter by 30,9%, the length of the germ root was shorter by 63,1%, and the total length of the root system was shorter by 68,5% compared to the control.

Changes in the chemical composition of plants during the growing season should also be taken into account. We mean the presence or absence of certain substances, their percentage ratio, the activity of metabolic processes and the characteristics of the environment into which physiologically active substances are released. Therefore, weed allelochemicals can be successfully used to control pests and other types of weeds in integrated crop production.

Allelochemicals of *Elymus repens* L. inhibited the growth of the corn root system and stalks throughout the experiment. This is how the reaction of the seedlings to the phytotoxicity of the environment took place. Since the germ root grew very slowly in the variants with aqueous extract of coach grass rhizomes in concentrations of 1:20 and 1:10, additional roots began to form on the stem. The growth of the stem on these variants was significantly ahead of the growth of the root system. In other variants, the formation of additional roots in corn seedlings was not recorded. This is how the reaction of the seedlings to the phytotoxicity of the environment took place.

Delay in the growth of plants exposed to the extracted substances of *Elymus repens* L. will affect the height of plants and the formation of grain yield. Consequently, corn plants will lag behind in growth and development at the beginning of their growing season in weedy areas in the field.

The allelopathic pressure created by the exudation of wheatgrass rhizomes has a negative effect on the formation of the root system of corn (fig. 2).

The phytotoxicity of *Elymus repens* L. increases with increasing concentration of the extract. The worst dynamics are in the fifth variant (1:20 concentration) and the sixth one (1:10 concentration). If such an environment is formed around the corn seed in the field, then it can lead to a weak competitive ability of the crop and its low productivity in the future. Therefore, good starting conditions for corn seedlings are a guarantee of a high grain yield in the future. Allelopathy refers to the direct or indirect effect of plants upon neighboring plants or

Table 2

The corn stem height and the root system length depending on the environment of seed germination on the 7th day of the experiment, cm ($\bar{x} \pm SD$, $n = 4$)

Variant	Control (distilled water)	Aqueous extract 1:1000	Aqueous extract 1:100	Aqueous extract 1:50	Aqueous extract 1:20	Aqueous extract 1:10
Stem	8,21 $\pm$ 0,16	8,28 $\pm$ 0,16*	5,97 $\pm$ 0,14	5,81 $\pm$ 0,15	5,77 $\pm$ 0,14**	5,67 $\pm$ 0,12**
Germ root	8,42 $\pm$ 0,18	8,53 $\pm$ 0,18*	6,69 $\pm$ 0,16	6,46 $\pm$ 0,16	2,31 $\pm$ 0,15**	2,11 $\pm$ 0,13**
The sum of the root system length	16,84 $\pm$ 0,26	16,99 $\pm$ 0,28	9,98 $\pm$ 0,22	9,46 $\pm$ 0,21	6,31 $\pm$ 0,20**	5,30 $\pm$ 0,21**

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ compared to control.

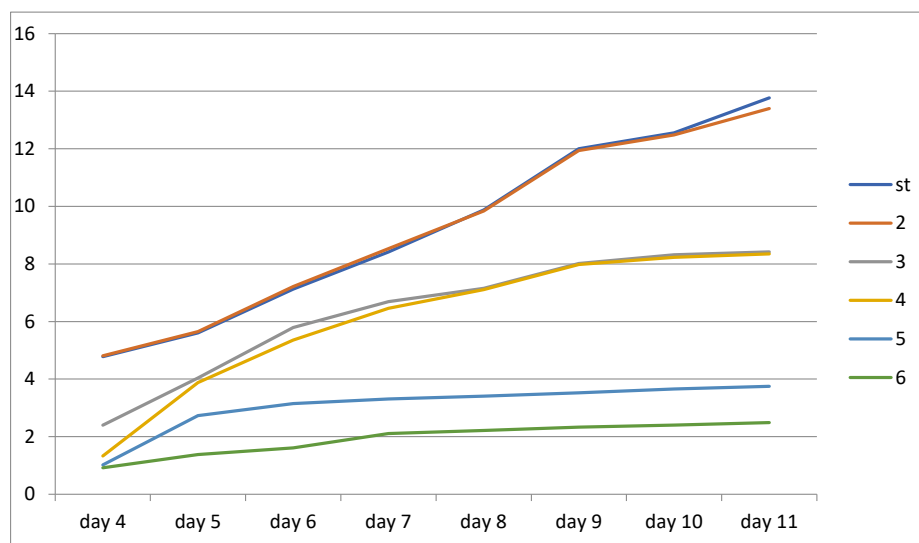


Fig. 2. Growth dynamics of the corn germ root depending on the environment

their associated microflora or microfauna by the production of allelochemicals that interfere with the growth of the plant.

Every plant produces certain substances over the course of its life. Thus, it affects neighboring species, i.e., it forms an environment according to its needs. When an allelochemical is released into the environment, it undergoes a number of interacting processes. Allelochemicals can either directly affect the target (direct allelopathy) or, when released into the soil, degrade to secondary degradation products, which can either harm plant development or modify the microenvironment, indirectly affecting the growth. The allelochemicals are released from plant parts by leaching from leaves or litter on the ground, root exudation, volatilization from leaves, residue decomposition, and other processes in the natural and agricultural systems. Upon release, the allelochemicals can suppress the germination, growth, and establishment of the surrounding plants or modify the soil properties in the rhizosphere by influencing the microbial community.

An important role in the nutrition of corn is played by the embryonic and 3–5 primary lateral roots in the first 7–11 days. Then there will be the formation of additional roots, which will perform the main role in the nutrition of plants in the future, and a fibrous root system will be formed. The growth and development of the aerial part of the corn will depend on the rates of formation of the germinal and primary lateral roots.

Improved technologies for growing crops, which provide for the maximum use of biological factors, the formation of a stable structure of trophic relationships

in microbial cenoses, that increase their resilience to life factors and their integration into the soil is a controversial issue for modern agricultural science and practice. Early adaptative nature, rapid growth, and fast spread of weeds make them able to inhibit growth of desired crops and reduce the final estimated yields.

The graph shows a significant lag in the growth of corn stalks on experimental variants except where the concentration of the extract is 1:1 000. This minimal amount of secondary metabolites has a stimulating effect on the germination processes of corn seeds. At higher concentrations, these same substances inhibit growth processes in corn (fig. 3).

The study of phytocenotic interactions between plants is of particular relevance. Release and fate of allelochemical are influenced by plant, soil and environmental factors. Plant groups are characterized by a specific microclimate that must be taken into account by farmers. A significant part of the issues (cultivation technology, poisoning, fertilization, chemical protection, etc.) have been solved by scientists. However, focusing on other issues will avoid creating problems in the form of undesirable consequences that require human intervention to maintain crops.

Plant-plant interactions are a central driver for plant coexistence and community assembly. Mechanism of plant specific allelopathic interactions needs more investigation. The studies on transport processes involving the release of allelochemicals from plants need more attention so as to exploit this knowledge in regulating the output of these compounds at a cellular level.

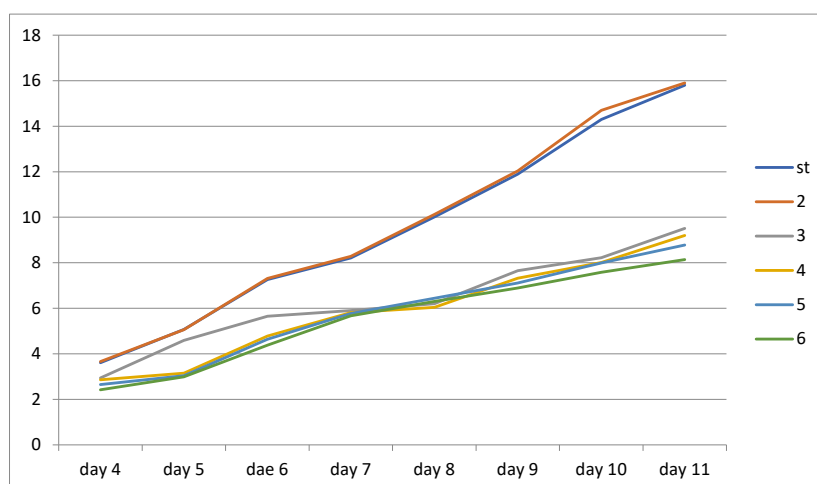


Fig. 3. The dynamics of corn stem growth depending on the environment

Conclusions. The substances contained in the aqueous extract from wheatgrass rhizomes inhibited the germination energy of corn seeds. According to the concentration of the solution, this indicator decreased by 18,2% (1:100), by 19,6% (1:50); by 20,3% (1:20) and 27,6% (1:10). The variant with a 1:1 000 concentration aqueous extract from *Elymus repens* L. rhizomes had a

stimulating effect on the initial growth of both the root system and the coleoptile of corn. Aqueous extracts of *Elymus repens* L. rhizomes in a concentration of 1:100; 1:50; 1:20 and 1:10 have a negative effect on the germination of corn seeds. They inhibit the growth of the germinal root from 20,5% (1:100) to 74,9% (1:10), and subsequently, the stem from 27,3 to 30,9%.

BIBLIOGRAPHY

- Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 / Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 2015. 117 с.
- Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. Київ : Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана ; Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. 544 с.
- Bogomaz S., Zayka K., Didur I., Mazur O., Mazur O., Tsyhanskyi V. Effects of plant density and fertilisation on yield structure and yield elements of maize hybrids for biofuel production. *Journal of Ecological Engineering*. 2025. Vol. 26. Issue 6. P. 352–364. DOI: 10.12911/22998993/202943.
- Chen L., Yang X.G., Wang L. Allelopathic effects of *Caragana intermedia* on monocot and dicot plant species and identification of allelochemical. *Allelopathy Journal*. 2017. Vol. 42 (2). P. 253–264. DOI: 10.26651/allelo.j./2017-42-2-1121.
- Chenyin P., Yu W., Fenghou S., Yongbao S. Review of the current research progress of seed germination inhibitors. *Horticulturae*. 2023. Vol. 9 (4). P. 462. DOI: 10.3390/horticulturae9040462.
- Fozia S., Shahid I., Shakirullah K. S. Comparative allelopathic effects of different parts of *Parthenium hysterophorus* L. on seed germination and biomasses of *Cicer arietinum* L. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 2020. Vol. 16 (1). P. 64–75. DOI: 143171156.
- Gao Y.-L., Li R.-G., Chang J., Li Y., Li H. P. Allelopathy of rape on seed germination and seedling growth of three crops. *The journal of applied ecology*. 2020. Vol. 31 (12). P. 4153–4160. DOI: 10.13287/j.1001-9332.202012.002.
- Georgieva N., Kosev V., Kalapchieva S. H. A study on the allelopathic tolerance of garden pea varieties to *Sorghum halepense* (L.) pers. extracts. *Pesticidi i Fitomedicina*. 2021. Vol. 36. P. 91–99. DOI: 10.2298/PIF2102091G.
- Khamare Y., Chen J., Marble S. C. Allelopathy and its application as a weed management tool: a review. *Frontiers in plant science*. 2022. № 13. P. 1034649. DOI: 10.3389/fpls.2022.1034649.
- Kong C.-H., Xuan T. D., Khanh T. D., Tran H. D., Trung N. T. Allelochemicals and signaling chemicals in plants. *Molecules*. 2019. Vol. 24 (15). P. 2737. DOI: 10.3390/molecules24152737.
- Kong C., Li Z., Li F., Xia X., Wang P. Chemically mediated plant – plant interactions: allelopathy and allelobiosis. *Plant*. 2024. Vol. 13 (5). P. 626. DOI: 10.3390/plants13050626.
- Lalbiakdika F., Lalnunmawia H., Lalruatsanga. Allelopathic effect of common weeds on germination and seedling growth of rice in wetland paddy fields of Mizoram, India. *Plant, Soil and Environment*. 2022. № 68 (8), P. 393–400. DOI: 10.17221/167/2022-PSE.
- Novak M., Novak N., Milinovic B. Differences in allelopathic effect of tree of heaven root extracts and isolated aianthone on test-species. *Journal of Central European Agriculture*. 2021. Vol. 22 (3). P. 611–622. DOI: 10.5513/JCEA01/22.3.3098.
- Palamarchuk V., Krychkovskiy V., Honcharuk I., Telekalo N. The modeling of the production process of high – starch corn hybrids of different maturity groups. *European Journal of Sustainable Development*. 2021. Vol. 10. P. 584–598. DOI: 10.14207/ejsd.2021.v10n1p584.
- Palamarchuk V., Krychkovskiy V., Skakun M. Study of the efficiency of growing maize for silage for processing into biogas and digestate. *Scientific Horizons*. 2024. Vol. 27 (1). P. 54–61. DOI: 10.48077/scihor1.2024.54.
- Sahrir M. A. S., Yusoff N., Azizan K. A. Allelopathy activity under laboratory, greenhouse and field conditions : A review. *AIMS Agriculture and Food* 2023. Vol. 8 (1). P. 78–104. DOI: 10.3934/agrfood.2023004.
- Schandry N., Becker C. Allelopathic plants: models for studying plant–interkingdom interactions. *Trends in Plant Science*. 2020. Vol. 25 (2). P. 176–185. DOI: 10.1016/j.tplants.2019.11.004.
- Shah B., Prajapati K., Parmar A., Patel R. Allelopathy: Plant growth and weed management. *International Journal of Biology Research*. 2022. Vol. 7 (3). P. 65–69. DOI: researchgate.net/publication/367332801.

Tsytsiura Y., The assessment of allelopathic sensitivity of oilseed radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* pers.) to the main weeds of its agroecosystems at the stage of initial growth. *Știința agricolă (Agricultural science)*. 2021. Vol. 2. P. 40–48. DOI: 10.5281/zenodo.5834535.

Tsytsiura Y. H. Estimation of species allelopathic susceptibility to perennial weeds by detailing the formation period of germinated seeds of oilseeds radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* Pers.) as the test object. *Agraarteadus*. 2022. Vol. 33 (1). P. 176–191.

Tsytsiura Y., Sampietro D. Allelopathic effects of annual weeds on germination and seedling growth of oilseed radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* Pers.). *Acta fytotechn zootechn*. 2024. Vol. 27 (1). P. 77–97. DOI: 10.15414/afz.2024.27.01.77-97.

Tsytsiura Y. H., Narwal S. S. USSR Prominent allelopathy scientists- part I (1880–1984). *Allelopathy Journal*. 2025. Vol. 64. Issue 2. P. 95–132. DOI: 10.26651/allelo.j/2025-64-2-1521.

REFERENCES

Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2015). Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek: Nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015 [Requirements for the preparation of non-sterile medicines in pharmacy conditions: Guideline ST-N MOH 42-4.5:2015]. Kyiv. 117 p. [in Ukrainian].

Likarski roslynny: Entsyklopedychnyi dovidnyk [Medicinal plants: Encyclopedic reference book] / Editor-in-chief A.M. Grodzinsky. Kyiv: Publishing house “Ukrainian Encyclopedia” named after M.P. Bazhan, Ukrainian production and commercial center “Olympus”, 1992. 544 p.

Bogomaz, S., Zayka, K., Didur, I., Mazur, O., Mazur, O., & Tsyhanskyi, V. (2025). Effects of plant density and fertilisation on yield structure and yield elements of maize hybrids for biofuel production. *Journal of Ecological Engineering*. 1 (26), 352–364. DOI: 10.12911/22998993/202943.

Chen, L., Yang, X.G., & Wang, L. (2017). Allelopathic effects of Caragana intermedia on monocot and dicot plant species and identification of allelochemical. *Allelopathy Journal*. 42 (2), 253–264. DOI: 10.26651/allelo.j./2017-42-2-1121.

Chenyin, P., Yu, W., Fenghou, S., & Yongbao, S. (2023). Review of the current research progress of seed germination inhibitors. *Horticulturae*. 9 (4), 462. DOI: 10.3390/horticulturae9040462.

Fozia, S., Shahid, I., & Shakirullah, K.S. (2020). Comparative allelopathic effects of different parts of *Parthenium hysterophorus* L. on seed germination and biomasses of *Cicer arietinum* L. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 16 (1), 64–75. DOI: 143171156.

Gao, Y.-L., Li, R.-G., Chang, J., Li, Y., & Li, H.P. (2020). Allelopathy of rape on seed germination and seedling growth of three crops. *The journal of applied ecology*. 31 (12), 4153–4160. DOI: 10.13287/j.1001-9332.202012.002.

Georgieva, N., Kosev, V., & Kalapchieva, S.H. (2021). A study on the allelopathic tolerance of garden pea varieties to *Sorghum halepense* (L.) pers. extracts. *Pesticidi i Fitomedicina*. 36, 91–99. DOI: 10.2298/PIF2102091G.

Khamare, Y., Chen, J., & Marble, S.C. (2022). Allelopathy and its application as a weed management tool: a review. *Frontiers in plant science*. 13: 1034649. DOI: 10.3389/fpls.2022.1034649.

Kong, C.-H., Xuan, T.D., Khanh T.D., Tran, H.D., & Trung, N.T. (2019). Allelochemicals and signaling chemicals in plants. *Molecules*. 24 (15), 2737. DOI: 10.3390/molecules24152737.

Kong, C., Li, Z., Li, F., Xia, X., & Wang, P. (2024). Chemically mediated plant – plant interactions: allelopathy and allelobiosis. *Plant*. 13 (5), 626. DOI: 10.3390/plants13050626.

Lalbiakdika, F., Lalnunmawia, H., & Lalruatsanga. (2022). Allelopathic effect of common weeds on germination and seedling growth of rice in wetland paddy fields of Mizoram, India. *Plant, Soil and Environment*. 68 (8), 393–400. DOI: 10.17221/167/2022-PSE.

Novak, M., Novak, N., & Milinovic, B. (2021). Differences in allelopathic effect of tree of heaven root extracts and isolated aianthone on test-species. *Journal of Central European Agriculture*. 22 (3), 611–622. DOI: 10.5513/JCEA01/22.3.3098.

Palamarchuk, V., Krychkovskiy, V., Honcharuk, I., & Telekalo, N. (2021). The modeling of the production process of high – starch corn hybrids of different maturity groups. *European Journal of Sustainable Development*. 10. 584–598. DOI: 10.14207/ejsd.2021.v10n1p584.

Palamarchuk, V., Krychkovskiy, V., & Skakun, M. (2024). Study of the efficiency of growing maize for silage for processing into biogas and digestate. *Scientific Horizons*. 27 (1), 54–61. DOI: 10.48077/scihor1.2024.54.

Sahrir, M.A.S., Yusoff, N., & Azizan, K.A. (2023). Allelopathy activity under laboratory, greenhouse and field conditions: A review. *AIMS Agriculture and Food*. 8 (1), 78–104. DOI: 10.3934/agrfood.2023004.

Schandry, N., & Becker, C. (2020). Allelopathic plants: models for studying plant–interkingdom interactions. *Trends in Plant Science*. 25 (2), 176–185. DOI: 10.1016/j.tplants.2019.11.004.

Shah, B., Prajapati, K., Parmar, A., & Patel, R. (2022). Allelopathy: Plant growth and weed management. *International Journal of Biology Research*. 7 (3), 65–69. DOI: researchgate.net/publication/367332801.

Tsytsiura, Y.H. (2021). The assessment of allelopathic sensitivity of oilseed radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* pers.) to the main weeds of its agroecosystems at the stage of initial growth. *Știința agricolă (Agricultural science)*. 2, 40–48. DOI: 10.5281/zenodo.5834535.

Tsytsiura, Y.H. (2022). Estimation of species allelopathic susceptibility to perennial weeds by detailing the formation period of germinated seeds of oilseeds radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* Pers.) as the test object. *Agraarteadus*. 33 (1). 176–191.

Tsytsiura, Y., & Sampietro, D. (2024). Allelopathic effects of annual weeds on germination and seedling growth of oilseed radish (*Raphanus sativus* L. var. *oleiformis* Pers.). *Acta fytotechn zootechn*. 27 (1), 77–97. DOI: 10.15414/AFZ.2024.27.01.77-97.

Tsytsiura, Y.H., & Narwal, S.S. (2025). USSR Prominent allelopathy scientists- part I (1880–1984). *Allelopathy Journal*. 64 (2), 95–132. DOI: 10.26651/allelo.j/2025-64-2-1521.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2025

Стаття прийнята до друку 01.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interest: none.

Author's contributions:

Okrushko S.E. – idea, data collection and analysis, article writing, critical review, final approval of the article;

Verheles P.N. – design of the work, article corrections, critical review;

Yakovets L.A. – data collection and analysis, participation in writing the article.

Corresponding author's email: svitlanaokruzko@gmail.com

UDC 582.085 / .086: 615.322.011

Anna MEGALINSKA

PhD in Biology, Associated Professor at the Department of Health Education and Physical Recreation, Dragomanov Ukrainian State University, Pyrohova Street, 9, Kyiv, Ukraine, 01601 (anna.megalin@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8662-8584

SCOPUS: 57214945842

Zhanna BILYK

PhD in Biology, Senior Researcher at the Department of Creation of Educational and Thematic Knowledge Systems, National Centre "Junior Academy of Science of Ukraine", Degtyarivska Street, 38–44, Kyiv, Ukraine, 04119 (zhannabiluk@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2092-5241

SCOPUS: 57204965320

Valentyna BILYK

Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Health Education and Physical Recreation, Dragomanov Ukrainian State University, Pyrohova Street, 9, Kyiv, Ukraine, 01601 (valya-bilyk@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6860-7728

SCOPUS: 57221967671

Ihor CHERNETSKIY

PhD in Pedagogy, the Head of the Laboratory at the Department of Creation of Educational and Thematic Knowledge Systems, National Centre "Junior Academy of Science of Ukraine", Degtyarivska Street, 38–44, Kyiv, Ukraine, 04119 (manlabkiyev@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9771-7830

SCOPUS: 57219988704

Yevhen DANYLENKO

Head of the Circle of the Department of Biology, Kyiv Palace of Children and Youth, Ivan Mazepa Street, 13, Kyiv, Ukraine, 01010 (man_528@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3417-1479

Olha PANCHUK

PhD in Biology, Senior Teacher at the Department of Biology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (panchuknu@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5475-5252

SCOPUS: 57211433744

To cite this article: Megalinska A., Bilyk Zh., Bilyk V., Chernetskiy I., Danylenko Ye., Panchuk O. (2025). Novi mozhylyvosti vykorystannia *Acorus calamus* L. yak likarskoho zasobu [New possibilities of using *Acorus calamus* L. in phytotherapy as a medical product]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 128–136, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-128>

NEW POSSIBILITIES OF USING *ACORUS CALAMUS* L. IN PHYTOTHERAPY AS A MEDICINAL PRODUCT

Actuality. Analysis of the literature indicates that many recent studies have focused on investigating the sweet flag medicinal and remediative properties. Data have emerged regarding the sweet flag rhizomes antitumor activity (Sharma, 2024). Notably, a 2024 study demonstrated that certain components of sweet flag medicinal raw material act as inhibitors of SARS-CoV-2 virus proteases (Huang, 2024). Reports on the antibacterial and sedative properties of this plant also continue to appear.

At the same time, there is a scarcity of data in the literature concerning the anxiolytic activity of sweet flag rhizomes, as well as its cytostatic, litholytic, hemagglutinating, and remediative activities. In this context, research into the medicinal and anxiolytic properties of this official plant remains a relevant direction in medical botany.

Aim. The study of the sweet flag rhizomes aqueous extract effects on reactive anxiety and such indicators well-being as feeling, activity, and mood of students during the educational process – as well as the investigation of the hemagglutinating, lytic, cytostatic, antibacterial, and remediative activities of sweet flag in relation to lead.

Material and methods. The change in anxiety levels among students was recorded using the Spielberger-Khanin method, and the change in psycho-emotional background was assessed with the FAM questionnaire. Hemagglutinating activity was studied using the Antonyuk method, while litholytic activity was determined by observing changes in the mass of calculi placed in a lectin-containing medium in vitro. Cytostatic activity was assessed by observing the activity of the meristem of cucumber seedling pericycle. Antibacterial activity was studied using the disc-diffusion method. Remediator activity was investigated using the voltamperometric method.

Research results. Psychological test results classify *calamus* raw material as a calming agent that improves feeling and mood while significantly reducing anxiety on 12%. Experiments on the hemagglutinating activity of *Acorus calamus* lectin extract show low agglutination titers, indicating sweet flag rhizomes are non-toxic for ABO blood groups. The lectin-containing extract exhibited litholytic activity only

against phosphates. The cytostatic activity of sweet flag rhizomes aqueous extracts depends on concentration: at ≤ 250 mg/ml, it acts as a proliferation stimulator; at higher concentrations, it becomes a proliferation inhibitor. This aligns with data from multiple authors proposing *Acorus calamus* as an antitumor agent. The *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract demonstrated antibacterial activity against all tested bacteria, with *Staphylococcus aureus* (the braking zone was 13 mm) and *Pseudomonas aeruginosa* (the braking zone was 14 mm) being most sensitive. Experiments confirmed *Acorus calamus* absorbs 18,7% of lead from heavy metal-contaminated water.

Conclusion. The conducted experiment allows for the characterization of sweet flag as a phytotherapeutic medicinal agent with anxiolytic activity that improves mood and well-being and reduces activity. It was demonstrated that the lectin-containing extract of sweet flag has low hemagglutinating activity and exhibits litholytic activity only with respect to phosphates. Sweet flag also possesses antibacterial, antitumor, and remediator activities.

Key words: *Acorus calamus*, hemagglutinating, litholytic, cytostatic, antibacterial activity.

Ганна МЕГАЛІНСЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри здоров'язбережувальної освіти та фізичної рекреації, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601 (anna.megalin@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8662-8584

SCOPUS: 57214945842

Жанна БІЛИК

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу створення навчально-тематичних систем знань, Національний центр «Мала академія наук України», вул. Дегтярівська, 38–44, м. Київ, Україна, 04119 (zhannabiluk@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2092-5241

SCOPUS: 57204965320

Валентина БІЛИК

доктор педагогічних наук, професор, завідувачка кафедри здоров'язбережувальної освіти та фізичної рекреації, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601 (valya-bilyk@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6860-7728

SCOPUS: 57221967671

Ігор ЧЕРНЕЦЬКИЙ

кандидат педагогічних наук, завідувач лабораторії відділу створення навчально-тематичних систем знань, Національний центр «Мала академія наук України», вул. Дегтярівська, 38–44, м. Київ, Україна, 04119 (tanlabkiev@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9771-7830

SCOPUS: 57219988704

Євген ДАНИЛЕНКО

керівник гуртка відділу біології, Київський палац дітей та юнацтва, вул. Івана Мазепи, 13, м. Київ, Україна, 01010 (tan_528@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3417-1479

Ольга ПАНЧУК

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (panchukntu@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5475-5252

SCOPUS: 57211433744

Бібліографічний опис статті: Мегалінська Г., Білик Ж., Білик В., Чернецький І., Даниленко Є., Панчук О. (2025). Нові можливості використання *Acorus calamus* L. як лікарського засобу. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 128–136, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-128>

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ACORUS CALAMUS L. ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Актуальність. Аналіз літературних даних дозволяє зробити висновок, що багато досліджень останніх років присвячено вивченню лікарських і ремедіаторних властивостей лепехи звичайної. З'явилися дані щодо протипухлинної активності кореневих лепехи (Sharma, 2024). Також привертає увагу робота 2024 року, де доведено, що деякі компоненти лікарської сировини лепехи виступають інгібіторами протеаз вірусу SARS-Cov-2 (Huang, 2024). Також продовжують з'являтися повідомлення щодо антибактеріальних і заспокійливих властивостей цієї рослини. Водночас у літературі обмаль даних щодо протитривожної активності кореневих лепехи та щодо її цитостатичної, літолitiчної, гемаглютинувальної та ремедіаторної активності. У зв'язку із цим актуальним напрямом медичної ботаніки залишаються дослідження лікарських і протитривожних властивостей офіційної рослини.

Мета дослідження – вивчення впливу водного екстракту з кореневищ лепехи звичайної на реактивну тривожність і показники – самопочуття, активність і настрої студентів під час навчального процесу, а також вивчення гемаглютинувальної, літолітичної, цитостатичної, антибактеріальної та ремедіаторної, щодо свинцю, активності лепехи.

Матеріал і методи. Зміна стану тривожності студентів фіксувалася методом Спілбергера – Ханіна, а зміна психоемоційного фону – за допомогою анкети САН. Гемаглютинувальна активність вивчалася за методикою Антонюка, а літолітична – шляхом спостереження за зміною маси конкрементів, які перебували в лектиновмісному середовищі *in vitro*. Цитостатична – шляхом спостереження за активністю меристеми перичиклу проростків огірка. Антибактеріальна активність вивчалася диско-дифузійним методом. Ремедіаторна активність досліджувалася вольтамперометричним методом.

Результати дослідження. Результати психологічних тестів дозволяють класифікувати сировину лепехи як заспокійливий засіб, що зменшує тривожність та підвищує показники самопочуття і настрою, достовірно зменшує показники тривожності на 12%. Експеримент з вивчення гемаглютинувальної активності лектинової витяжки лепехи свідчить, що титри аглютинації не мають великих значень, що дозволяє розглядати кореневище лепехи звичайної як нетоксичний продукт для носіїв усіх груп крові. Лектиновмісний екстракт кореневищ лепехи звичайної виявив літолітичну активність лише щодо фосфатів. Цитостатична активність водних екстрактів лепехи звичайної залежить від концентрації останніх. За концентрації до 250 мг/мл лепеха виступає стимулятором проліферації, а в разі збільшення концентрації екстракту останній демонструє властивості інгібітора проліферації. Останній факт збігається з даними багатьох авторів, які пропонують використовувати лепеху звичайну як протипухлинний засіб. Водний екстракт кореневищ лепехи звичайної виявив антибактеріальну активність щодо всіх досліджуваних бактерій. Найбільш чутливими виявилися *Staphylococcus aureus* (зона гальмування – 13 мм) та *Pseudomonas aeruginosa* (зона гальмування – 14 мм). Експериментально показано, що лепеха звичайна поглинає 18,7% свинцю з води акваторії, забрудненої свинцем.

Висновок. Проведений експеримент дозволяє характеризувати лепеху звичайну як фітотерапевтичний лікарський засіб із протитривожною активністю, який покращує настрої і самопочуття, знижує активність. Було продемонстровано, що лектиновмісний екстракт лепехи звичайної має низьку гемаглютинувальну активність і проявляє літолітичну активність лише щодо фосфатів. Також лепеха звичайна має антибактеріальну, протипухлинну та ремедіаторну активність.

Ключові слова: *Acorus calamus*, гемаглютинувальна, літолітична, цитостатична, антибактеріальна активність.

Introduction. Actuality. Although sweet flag (*Acorus calamus* L.) is an official medicinal plant, its therapeutic properties continue to be studied, as evidenced by the extensive emergence of new publications. The search for new medicinal plants for both phytopreparations and the production of food and biologically active supplements is a pressing issue today.

Sweet flag (*Acorus calamus*) is a plant with a wide range of medical applications. The sweet flag rhizome is used as a bitter tonic to improve digestion. The essential oil of sweet flag is an ingredient in the preparation Olimetin, which is used as a choloretic agent. The rhizome powder is a component of the preparation Vikair. A decoction of the rhizome enhances hydrochloric acid secretion in the stomach (Kongkham, 2024). In folk medicine, the rhizome is recommended for use in cases of anemia, diseases of the gallbladder and kidneys. In Tibetan medicine, the rhizome is used as a tonic.

Sweet flag rhizomes are also used as a food ingredient. According to Amrit Devi Hwaikham (Hwaikham, 2018), sweet flag raw material is used to treat neuralgia, diarrhea, dyspepsia, kidney and liver problems, eczema, sinusitis, fever, and bronchitis. Numerous reports confirm the nutritional and medicinal properties of common sweet flag. Huang Y. experimentally demonstrated that common sweet flag has antiviral activity against SARS-CoV-2. He studied eight active components of the plant material and concluded that sweet flag extracts contain compounds that inhibit the activity of viral proteases (Huang, 2024).

Several authors have demonstrated the cytotoxicity of sweet flag rhizome methanolic extracts using the

Allium cepa root assay. The results of this study indicate that sweet flag may serve as a potential source for the development of antitumor drugs (Rajkumar, 2009).

Rahamooz Haghighi showed that extracts of *Acorus calamus* have antiproliferative and antiangiogenic effects on cancer cells (Haghighi, 2017).

The pharmacological action of sweet flag rhizome is classified by authors as sedative, central nervous system depressant, anticonvulsant, spasmolytic, hypolipidemic, immunosuppressive, anti-inflammatory, cryoprotective, antioxidant, antimicrobial, antitumor, and antidiabetic. At the same time, there are data regarding the genotoxicity and mutagenicity of beta- and alpha-asarone, which limits their use.

Pranav Haran and co-authors report that among the sweet flag biochemical components, the predominant bioactive substances are alpha- and beta-asarone. Sweet flag rhizomes contain up to 5% essential oil, which includes: α -pinene, camphene, camphor, borneol, α -calamen, acorone, eugenol, asarone, caryophyllene, calarene, proazulene, guaiane, acorin, calamin, curcumin, neocaren, and tannins (Haran, 2024). The rhizomes contain glycoside acorin, terpenoids, aliphatic aldehydes, ketones, and alcohols. The leaves contain tannins and essential oil, while the plant material contains starch, choline, and the glycoside lucenin.

These same authors showed the antioxidant activity of sweet flag, which approached that of standard ascorbic acid. The rhizome extract in dimethyl sulfoxide demonstrated a significant inhibition zone for *Streptococcus mutans* and *Pseudomonas aeruginosa* (Joshi et al., 2016).

Bhuani Kongkham showed that asarone (asarone is component of *Acorus calamus*) provides antibacterial action against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacillus cereus*. The research authors demonstrated that this disrupts membrane integrity and increases their permeability (Kongkham, 2024).

R. Joshi showed significant bactericidal and fungicidal activity of sweet flag essential oil against *Micrococcus luteus*, *Aspergillus niger*, and *Aspergillus fumigatus* (Joshi et al., 2016).

Vikas Sharma emphasized that sweet flag rhizome acts as a rejuvenating agent for the brain and nervous system, capable of improving memory and intellect. Sweet flag rhizomes are used in the treatment of epilepsy and mental disorders (Sharma et al., 2014).

Some authors have demonstrated the hepatoprotective properties of *Acorus calamus* (Samoilov, Hnatiuk, 2024; Derimedved et al., 2020).

Our previous works also investigated the medicinal properties of *Acorus calamus*, but some experimental results required additional elaboration (Мегалінська та ін., 2012, с. 101–106).

Thus, the medicinal properties of sweet flag require further scientific research.

The aim of the study was to study of the sweet flag rhizomes aqueous extract effects on reactive anxiety and such indicators well-being as feeling, activity, and mood of students during the educational process – as well as the investigation of the hemagglutinating, lytic, cytostatic, antibacterial, and remediative activities of sweet flag in relation to lead.

Materials and research methods. Raw materials of sweet flag rhizomes were harvested in late autumn on the Desna River (Kyiv region) in late autumn 2023. Ukraine is among the countries with significant reserves of sweet flag raw material, but a number of publications have raised concerns about the reduction of this plant's natural stocks. Meanwhile, the literature discusses the advisability of introducing sweet flag into cultivation (Яременко та ін., 2018).

To study the effect of sweet flag tea on situational anxiety, the Spielberger-Hanin anxiety scale was used. The level of anxiety was measured by points, according to the gradation of points: up to 30 points – low; 31–44 points – moderate; from 45 high. To study the effect of *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract on feeling, activity and mood, the well-being test was used. (Lemak, Petriche, 2012). The control group received placebo in the form of 150 ml of boiled tap water. 20 students from Mykhailo Dragomanov Ukrainian State University participated in the experiment. The studies were conducted with the consent of the informed stu-

dents and in accordance with the rules approved by the Ethics Committee.

Lectins were extracted using the Antonyuk method, yielding lectin-containing extracts (Antonyuk, 2005, p. 20–21). One volume of sweet flag crushed dry rhizome was poured with 9 volumes of 0,9% NaCl. After that, the mixture was shaken on a shaker (KJ-201BD) for 2 hours and filtered. The aqueous extract was obtained in concentration 50 mg/ml, accordance with the rules approved by the Ethics Committee.

Hemagglutinating activity was investigated according to the Jefferson Muniz de Lima method (de Lima et al., 2015, p. 1–6). Blood from carriers of ABO blood groups was centrifuged at 1 200–1 500 rpm 15 minutes. Then, a 2% solution of erythrocytes in phosphate buffer was obtained, which was broken into 50 µl wells of an immunological plate. Then 50 µl of lectin-containing substrate was added to the first well of the plate and mixed, then 50 µl from the first well to the second, from the second to the third, etc. So, the lectin was diluted 2, 4, 8, 16, 32, etc. times. After 2 hours of incubation, the titer was determined as the maximum diluted extract at which agglutination was observed. Experiment performed in three times.

Litholytic activity was studied according to Zheltovska's method (Zheltovskaya, 2018). According to Zheltovska's method, stones that were removed from the genitourinary system of people were placed in *Acorus calamus* aqueous and lectin extracts. The stones were dried and weighed weekly. The stones were kindly provided by the DU "Institute of Urology named after academic O.F. Vozianov". To determine the chemical composition of kidney stones, the infrared spectroscopy method was used on the UR-20 device (Carl Zeiss, Germany). This method allows studying the composition and quantitative ratios of complex components of kidney stones by the number, position, and intensity of light absorption bands on the spectrogram of the sample in the range of 4 000–400 cm⁻¹. The control solution was 0,9% NaCl solution. The experiment was conducted in 3 mathematical and 3 biological replicates. The speed of dissolution was calculated according to the formula (Yachi et al., 2018).

$A\% = ((m \text{ initial (g)} - m \text{ final (g)}) / m \text{ initial (g)}) \times 100\%$, where A% is the rate of stone dissolution before and after incubation with a plant substrate; m initial and m final are mass before and after incubation in lectins contained solution.

Cytostatic activity was studied by the method of V.B. Ivanov in the modification of G.P. Megalinska (Megalinska, 2020, p. 20–21). In this method, cucumber seedlings are used as a model of cancer cells. In plants of the Cucurbita-

ceae family, lateral roots arise as a result of mitotic divisions, so their number indicates the intensity of cell division.

First, 5 g crushed dry *Acorus calamus* rhizome was poured with 100 ml of boiling water. After cooling, the resulting infusion was filtered and a series of dilutions was prepared, in which the concentration of the substance ranged from 50 mg/ml to 500 mg/ml. 10 ml of a solution of a certain concentration and 10 seeds were placed in Petri dishes was added. Seeds grown in distilled water served as the control. All experimental variants were performed three times.

Sweet flag antibacterial activity of was studied by the disk-diffusion method, while the water fractions were investigated (Valgas, 2007). Disks (5 mm) moistened with the test substance were placed on a nutrient medium that was contaminated with microorganisms. The test microorganisms were: *Escherichia coli* Migula 1985, *Staphylococcus aureus* Castellani and Chalmers 1919, ATCC 25922, *Proteus vulgaris* Hauser 1885, ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* Schroeter 1872, ATCC 9027, *Bacillus subtilis* 1986, HU58, *Bacillus cereus* 1985, ATCC 4342 and yeast *Candida albicans* C.P. Robin, Berkhout 1923, ATCC 885-653. All microorganisms were obtained from the Ukrainian Collection of Microorganisms of the Institute of Microbiology and Virology named after D.K. Zabolotny of the National Academy of Sciences of Ukraine. The experiment was repeated in 5 mathematical and 3 biological replicates.

Remediation activity was determined by determining the lead concentration by voltammetry in model boxes.

A transdisciplinary approach was used to comprehensively study the properties of Sweet flag (Stryzhak, Dovgy, 2020).

Research results and their discussion. Since the pharmacological action of *Acorus calamus* is classified by several authors (Sharma et al., 2014) as a restorative agent for the nervous system, which can improve memory as well as have a calming and antispasmodic effect, we conducted an experiment to determine situational anxiety in a group of students before and after consuming tea made from *Acorus calamus* rhizomes during the educational process. The control group received a placebo in the form of 150 ml of water. The second measurement of situational anxiety was carried out one hour after taking the decoction.

The results of the situational anxiety study are presented in fig. 1.

According to the results of the study, before taking the placebo or *Acorus calamus* rhizome, about 10% of respondents in both groups had a low level of anxiety, about 60% of respondents had a moderate level of anxiety, and 30% of respondents had a high level of anxiety. After taking the placebo, the level of anxiety in the respond-

ents did not change significantly. However, in the group that consumed *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract, anxiety decreased by 12%. Thus, our data coincide with the findings of Sandip B. Rajput et al., who demonstrated that *Acorus calamus* rhizomes have a calming, central nervous system-suppressing effect (Rajput et al., 2024).

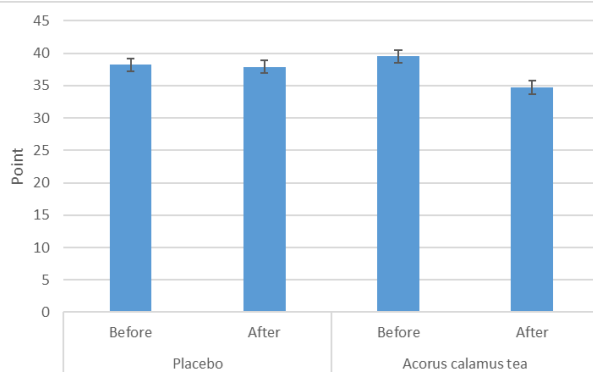


Fig. 1. The effect of *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract on state (reactive) anxiety

* – the results are statistically significant at $p \leq 0,05$ ($n = 20$)

The study of the effect of sweet flag rhizomes aqueous extract was conducted in a control group (placebo) and an experimental group. In the control group, no significant changes in the indicators of feeling, activity, or mood were found. The results for the experimental group are presented in fig. 2.

The conducted experiment allows us to conclude that *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract improves mood by 15,7%, feeling improved by 1,4%, while activity decreased by 12,8%. These data somewhat coincide with the findings of Vikas Sharma (Sharma et al., 2014), who recommends the use of sweet flag rhizomes for mental disorders, epilepsy, and hysteria. In the context of the educational process, consuming tea from *Acorus calamus* rhizomes may be advisable when relaxation and restoration of mental activity after intense work are needed.

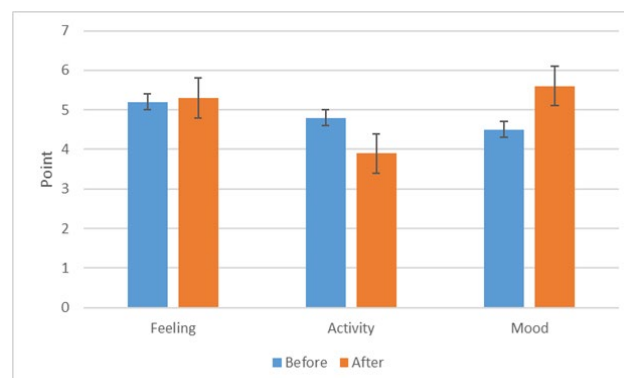


Fig. 2. The effect of *Acorus calamus* tea on feeling, activity, and mood

* – the results are statistically significant at $p \leq 0,05$ ($n = 20$)

Several authors (Bains et al., 2005) have demonstrated the presence of lectins in *Acorus calamus* rhizomes. The authors showed that the isolated lectins agglutinate erythrocytes of rabbit, rat, sheep, goat, and human after treatment with neuraminidase. Our experiments on the agglutination of erythrocytes of the four human blood groups by the lectin-containing extract of *Acorus calamus* rhizomes are presented in table 1.

Table 1
Sweet flag lectins hemagglutinating activity in relation to ABO human blood groups

Type of plant raw material	Agglutination titre			
	0	A	B	AB
Rhizome of sweet flag	2	4	32	16

The research results demonstrate the lowest hemagglutinating activity with respect to the O and A blood groups and the highest with respect to the B blood group. In our previous work (Мегалінська та ін., 2012), various hypotheses were proposed to explain the values of hemagglutinating activity in the “lectin-erythrocyte membrane” system. In our opinion, the reported agglutination titers indicate a minor agglutinating effect of the lectin-containing extract from sweet flag rhizomes on ABO blood groups, which allows for the widespread use of *Acorus calamus* as a medicinal and edible plant.

According to Sharma, 2014, *Acorus calamus* rhizomes are advisable to use in kidney diseases; therefore, the next stage of our experiments was to study the litholytic activity of lectin-containing extracts from Sweet flag rhizomes against three types of calculi. Our experimental data indicate that the *Acorus calamus* rhizomes lectin-containing extract actively dissolves only phosphates. The mass of struvite decreased by 15–20% after one month of exposure. The mass of oxalates and urates changed very little during this period. The rate of phosphate dissolution is shown in fig. 3.

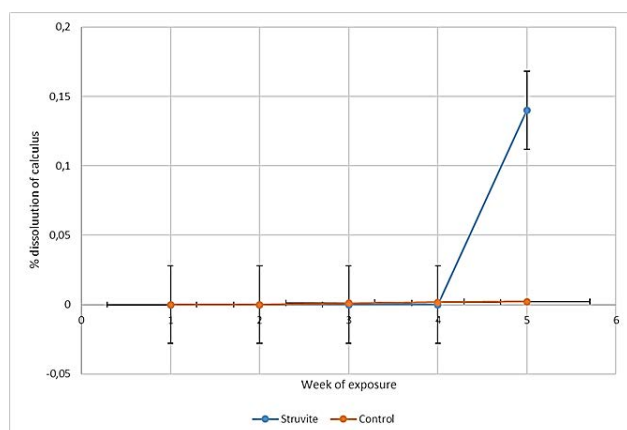


Fig. 3. The rate of phosphates dissolution in the *Acorus calamus* lectin-containing extract

* – the results are statistically significant at $p \leq 0,05$ ($n = 3$)

A large number of studies in the modern literature are devoted to investigating the cytotoxic effect of Sweet flag rhizomes.

In particular, the work by V. Rajkumar (2009) showed that the alcoholic extract has high cytostatic activity, while the sweet flag aqueous extract of the rhizomes, according to the same author, acts as a proliferation stimulator. Additionally, there is evidence of the mitogenic effect of *Acorus calamus* lectins (Bains, 2005). Therefore, the next stage of the experiment was devoted to studying the cytostatic activity of the sweet flag rhizomes aqueous extract, with cucumber seedlings used as the test object in this case. The results of this latest study are presented in fig. 4.

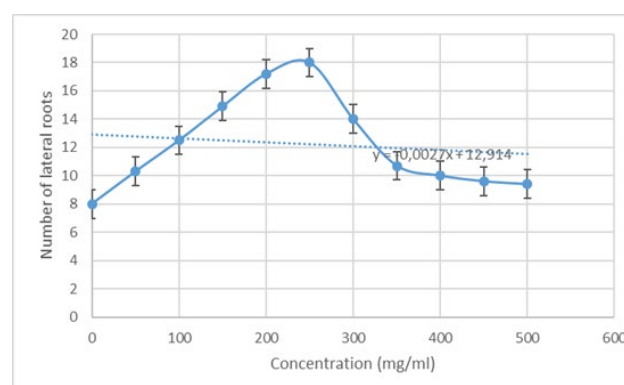


Fig. 4. Cytostatic effect of aqueous extract of *Acorus calamus* rhizome

* – results are significant at $p \leq 0,05$ ($n = 3$)

As shown by the data presented in fig. 4, the studied extract has a dual effect on mitotic division within the concentration range of 50–250 mg/ml, where the aqueous extract acts as a proliferation stimulator. At concentrations above 250 mg/ml, the *Acorus calamus* rhizome aqueous extract acts as a proliferation inhibitor. Our data correspond with those of Rajkumar, 2009, and Bains, 2005, although the test objects in those studies were *Allium cepa* roots, whereas in our work *Cucumis sativa* seedlings were used. The stimulatory effect on the length of the main root can be explained by the action of auxin-like substances.

The most sensitive to the action of the *Acorus calamus* rhizome aqueous extract in the table 2 were *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, and *Bacillus cereus*. Among the listed microorganisms, most belong to the group of Gram-positive bacteria. Thus, the antibacterial effect is exhibited not only by the hexane and dimethyl sulfoxide (DMSO) extracts of sweet flag rhizomes but also by the aqueous extract (Shreelaxmi, 2018). The antibacterial activity of the aqueous extract from *Acorus calamus* rhizomes can

be explained both by the high content of essential oils, ascorbic acid, and flavonoids, and by the disruption of bacterial membrane structures (Kongkham, 2024).

Table 2

Antibacterial activity of sweet flag aqueous extract

Test microorganism	Lysis zone (in mm)
	Aqueous extracts
Escherichia coli	8,3 ± 0,3*
Staphylococcus aureus	13 ± 1,4*
Pseudomonas aeruginosa	14 ± 1,1*
Serratia marcescens	8,0 ± 0,5
Proteus vulgaris	9,0 ± 0,8*
Bacillus subtilis	11,0 ± 0,5*
Bacillus cereus	10,0 ± 1,0
Candida albicans	9,0 ± 0,4*

* – Mean values ± standard error of three independent experiments (n = 15);

* – $p \leq 0,05$ compared with control (disk with physiological solution), significantly by Student's Test.

In many literature sources sweet flag is considered a phytoremediator plant capable of purifying water bodies from heavy metals. Since the plant grows along the shorelines of lakes, rivers, and reservoirs, where highways often run nearby, lead contamination can enter the water, leading to pollution of the medicinal raw material of calamus. To assess the degree of contamination of the raw material depending on the pollution level of the water body, we conducted an experiment to study the lead absorption activity of *Acorus calamus* plants (Rajput et al., 2014).

For this, we created a model system – a water reservoir to which a certain concentration of lead acetate was added, and *Acorus common* calamus plants were introduced at a rate of 0,03 mg of lead salt per 1 g of *Acorus calamus* biomass. The lead concentration was measured by voltammetry. After one week of exposure of the sweet flag plants in the reservoir, the lead concentration in the water was measured again. The results of the study of lead concentration changes during the exposure of calamus plants are presented in the table 3.

After one week of exposure of sweet flag in the lead acetate solution, the lead content decreased by 18,7%, indicating the remediative properties of *Acorus calamus* and the necessity of monitoring heavy metal content in the aquatic environment where medicinal raw materials are collected.

BIBLIOGRAPHY

Bains J. S., Vikram Dh., Singh J., Kamboj S. S., Nijjar K. K., Agrewala J. N. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. *International Immunopharmacology*. 2005. Vol. 5 (9). P. 1470–1478. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.04.004.

Table 3

Change in Pb^{2+} concentration in the presence of Sweet flag

Control (Pb^{2+} concentration before sweet flag exposure, mg/dm ³)	Pb^{2+} concentration after one week of exposure to common sweet flag, mg/dm ³
17,7	14,4 ± 0,5*

* – Mean values ± standard error of three independent experiments (n = 3);

* – $p \leq 0,05$ compared with control (disk with physiological solution), significantly by Student's Test.

Conclusions

1. The results of studying the effect of *Acorus calamus* rhizomes aqueous extract on state anxiety indicate that the anxiety level in students decreases by 12%, characterizing sweet flag as a calming agent.

2. The study of sweet flag rhizomes aqueous extract effect on felling, activity, and mood allows us to conclude that mood improves by 15,7%, well-being by 1,4%, and activity decreases by 12,8%, relative to the scores of respondents from the same group before taking an sweet flag rhizomes aqueous extract.

3. During the educational process, consuming tea from calamus rhizomes may be advisable when relaxation or recovery after intense work is needed.

4. The study of hemagglutinating activity of the lectin-containing extract from calamus rhizomes shows the highest agglutination titer characteristic of individuals with the B blood group, while all other blood groups demonstrate a minor agglutinating activity effect.

5. Exposure of three types of calculi to the sweet flag lectin-containing extract allows us to conclude that *Acorus calamus* can dissolve phosphates while remaining indifferent to other types of calculi.

6. The study of the cytotoxic effect of the *Acorus calamus* aqueous extract indicates that the extract has a dual effect – at low concentrations, it acts as a proliferation stimulator, while at medium and high concentrations, it becomes a proliferation inhibitor.

7. The most sensitive to the action of the aqueous extract were *Staphylococcus aureus* (the braking zone was 13 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (the braking zone was 14 mm), and *Bacillus subtilis* (the braking zone was 11 mm).

8. Sweet flag (*Acorus calamus*) absorbs 18.7% of lead from water bodies contaminated with heavy metals, which should be taken into account during the collection of medicinal raw materials.

- Derimedved L., Korang L., Laryanovskaya Y., Gorbach T., Yaremenko M. Influence of the leaf extract of *Acorus Calamus* on the state of lipid metabolism of rats with paracetamol hepatitis. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy Journal*. 2020. Vol. 1. P. 62–65. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-1-62.
- de Lima Jefferson Muniz, Sarmiento Ronaldo Rodrigues, de Souza Joelma Rodrigues, Brayner Fábio André et al. Evaluation of Hemagglutination Activity of Chitosan Nanoparticles Using Human Erythrocytes. *BioMed research international*. 2015. P. 247965. DOI: 10.1155/2015/247965.
- Haghighi R. S., Asadi M. H., Akrami H., Baghizadeh A. Anti-carcinogenic and anti-angiogenic properties of the extracts of *Acorus calamus* on gastric cancer cells. *Avicenna Journal Phytomed*. 2017. Vol. 7 (2). P. 145–156.
- Haran P., Shanmugam, R., Deenadayalan P. Free radical scavenging, anti-inflammatory and antibacterial activity of *Acorus calamus* leaves extract against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*. 2024. Vol. 16 (3). DOI: 10.7759/cureus.55987.
- Huang Y., Li Z., Ma Y., Wu Q., Kong J., Zhao L., Li S., Li J. (2024). Screening for Active Compounds of *Acorus calamus* against SARS-CoV-2 Viral Protease and Mechanism Prediction. *Pharmaceuticals (Basel)*. Vol. 17 (3). P. 325. DOI: 10.3390/ph17030325.
- Hwaikham A. D., Yengkhom D. D., Deka A., Monisha J., Roy N. K., Padmavathi G., Kunnumakkara A. B. *Acorus calamus*: a bio-reserve of medicinal values. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018. Vol. 29 (2). P. 107–122. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0132.
- Joshi R. K. *Acorus calamus* Linn.: phytoconstituents and bactericidal property. *World Journal Microbiol Biotechnology*. 2016. Vol. 32 (10). P. 164. DOI: 10.1007/s11274-016-2124-2.
- Khan M. A. A., Islam M. T. Analgesic and cytotoxic activity of *Acorus calamus* L., *Kigelia pinnata* L., *Mangifera indica* L. and *Tabernaemontana divaricata* L. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012. Vol. 4 (2). P. 149–154. DOI: 10.4103/0975-7406.94820.
- Kongkham B., Duraivadevel P., Hariprasad P. *Acorus calamus* L. rhizome extract and its bioactive fraction exhibits antibacterial effect by modulating membrane permeability and fatty acid composition. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024. Vol. 3. P. 118323. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118323.
- Rajkumar V., Gunjan G., Ashok K. R., Lazar M. Evaluation of Cytotoxic Potential of *Acorus calamus* Rhizome. *Ethnobotanical Leaflets*. 2009. Vol. 13. P. 832–839.
- Rajput S. B., Tonge M. B., Karuppayil S. M. An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn. (Sweet flag) and other *Acorus* species. *Phytomedicine*. 2014. Vol. 21 (3). P. 268–276. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.09.020.
- Sharma V., Singh I., Chaudhary P. *Acorus calamus* (The Healing Plant): a review on its medicinal potential, micropropagation and conservation. *Natural Product Research*. 2014. Vol. 28 (18). P. 1454–1466. DOI: 10.1080/14786419.2014.915827.
- Shreelaxmi S. H., Ramachandra C. T., Roopa R. S., Hanchinal S. G. Antimicrobial activity of supercritical fluid extracted *Acorus calamus* oil against different microbes. *Journal Pharmacognosy. Phytochemistry*. 2018. Vol. 7. P. 2836–2840.
- Stryzhak O., Dovgy S. Transdisciplinary fundamentals of information-analytical activity. *Advances in Information and Communication Technology and System*. 2020. P. 99–126. DOI: 10.1007/978-3-030-58359-0_7.
- Valgas C. Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2007. № 38 (2). P. 369–380. DOI: 10.1590/S1517-83822007000200034.
- Yachi L., Bennis S., Aliat Z. et al. In vitro litholytic activity of some medicinal plants on urinary stones. *African Journal of Urology*. 2018. Vol. 24. P. 197–201. DOI: 10.1016/j.afju.2018.06.001.
- Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела. Львів : ПП «Кварт», 2005. 554 с.
- Лемак М. В., Петрище В. Ю. Психологу для роботи: діагностичні методики. Ужгород : Видавничий дім Олександри Гаркуші, 2012. 616 с.
- Мегалінська Г. П., Панчук О. В., Даниленко Є. В., Пакірбаєва Л. В. Кореляція між фітотоксичністю *Viscum album* L. та пріоритетністю вибору рослини-живителя. *World Science*. 2020. Vol. 1. № 2 (54). P. 20–23. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/28022020/6925.
- Мегалінська Г. П., Панчук О. В., Ігнатенко С. А. Фізіологічна активність лікарської сировини лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.). *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія № 20 «Біологія»*. 2012. № 4. С. 101–107.
- Самойлов Є. Л., Гнатюк В. В. Гепатопротекторні властивості фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 4. С 37–47. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-4-37.
- Черненко Д. В., Черненко В. В., Желтовська Н. І., Савчук В. Й. Calcium-oxalate nephrolithiasis and the bases of its metaphylaxis. *Health of Man*. 2018. № 1 (64). P. 92–96. DOI: 10.30841/2307-5090.1.2018.143876.
- Яременко М. С., Гонтова Т. М., Сіра Л. М. До питань використання та ідентифікації неофіційної сировини – листя *Acorus calamus* L. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 20 (1). С. 105–110. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i1.8772.

REFERENCES

- Antoniuk, V.O. (2005). Lektyny ta yikh syrovynni dzherela [Lectins and their resources]. Lviv: PP "Kvart" [in Ukrainian].
- Bains, J.S., Vikram, Dh., Singh, J., Kamboj, S.S., Nijjar, K.K., & Agrewala, J.N. (2005). Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. *International Immunopharmacology*. 5 (9), 1470–1478. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.04.004.
- Chernenko, D.V., Chernenko, V.V., Zheltovska, N.I., & Savchuk, V.Y. (2018). Calcium oxalate nephrolithiasis and the basics of its metaphylaxis. *Human Health*, 1 (64), 92–96. DOI: 10.30841/2307-5090.1.2018.143876.
- Derimedved, L., Korang, L., Laryanovskaya, Y., Gorbach, T., & Yaremenko, M. (2020) Influence of the leaf extract of *Acorus Calamus* on the state of lipid metabolism of rats with paracetamol hepatitis. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy Journal*, 1, 62–65, DOI: 10.33617/2522-9680-2020-1-62.
- de Lima, Jefferson Muniz, Sarmiento, Ronaldo Rodrigues, de Souza, Joelma Rodrigues, Brayner, & Fábio André, et al. (2015). Evaluation of Hemagglutination Activity of Chitosan Nanoparticles Using Human Erythrocytes. *BioMed research international*, 247965. DOI: 10.1155/2015/247965.

- Haghighi, R.S., Asadi, M.H., Akrami, H., & Baghizadeh, A. (2017). Anti-carcinogenic and anti-angiogenic properties of the extracts of *Acorus calamus* on gastric cancer cells. *Avicenna Journal Phytomed*, 7 (2), 145–156.
- Haran, P., Shanmugam, R., & Deenadayalan, P. (2024). Free radical scavenging, anti-inflammatory and antibacterial activity of *Acorus calamus* leaves extract against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*, 16 (3). DOI: 10.7759/cureus.55987.
- Huang, Y., Li, Z., Ma, Y., Wu, Q., Kong, J., Zhao, L., Li, S., & Li, J. (2024). Screening for Active Compounds of *Acorus calamus* against SARS-CoV-2 Viral Protease and Mechanism Prediction. *Pharmaceuticals (Basel)*, 17 (3), 325. DOI: 10.3390/ph17030325.
- Hwaikham, A.D., Yengkhom, D.D., Deka, A., Monisha, J., Roy, N.K., Padmavathi, G., & Kunnumakkara, A.B. (2018). *Acorus calamus*: a bio-reserve of medicinal values. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29 (2), 107–122. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0132.
- Joshi, R.K. (2016). *Acorus calamus* Linn.: phytoconstituents and bactericidal property. *World J Microbiol Biotechnol*, 32 (10), 164. DOI: 10.1007/s11274-016-2124-2.
- Khan, M.A.A., & Islam, M.T. (2012). Analgesic and cytotoxic activity of *Acorus calamus* L., *Kigelia pinnata* L., *Mangifera indica* L. and *Tabernaemontana divaricata* L. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4 (2), 149–154. DOI: 10.4103/0975-7406.94820.
- Kongkham, B., Duraivadeivel, P., & Hariprasad, P. (2024). *Acorus calamus* L. rhizome extract and its bioactive fraction exhibits antibacterial effect by modulating membrane permeability and fatty acid composition. *Journal of Ethnopharmacology*, 3, 118323. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118323.
- Lemak, M.V., & Petriche, V.Yu. (2012). *Psykhologu dlia roboty: diagnostychni metodyky* [Psychologist for work: diagnostic techniques]. Uzhhorod: Oleksandra Harkusha Publishing House. p. 616 [in Ukrainian].
- Megalinska, G.P., Panchuk, O.V., & Ignatenko, S.A. (2012). Fiziologichna aktyvnist likarskoi syrovyny lepekhy zvychainoi (*Acorus calamus* L.). [Physiological activity of medicinal raw materials of common calamus (*Acorus calamus* L.)] *Scientific journal of the M.P. Dragomanov National Pedagogical University* 20. Biology: Collection of Scientific Works, 4, 101–107 [in Ukrainian].
- Mehalinska, H.P., Panchuk, O.V., Danylenko, Ye.V., & Pakirbaeva, L.V. (2020). Koreliatsiia mizh fitotoksychnistiu *Viscum album* L. ta prioritetnistiu vyboru roslyny-zhyvytelia [Correlation between the phytotoxicity of *Viscum album* L. and the priority of host plant selection]. *World Science*, 1, 2 (54), 20–23. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/28022020/6925 [in Ukrainian].
- Rajkumar, V., Gunjan, G., Ashok, K.R., & Lazar, M. (2009). Evaluation of Cytotoxic Potential of *Acorus calamus* Rhizome. *Ethnobotanical Leaflets*, 13, 832–839.
- Rajput, S.B., Tonge, M.B., & Karuppayil, S.M. (2014). An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn. (Sweet flag) and other *Acorus* species. *Phytomedicine*, 21 (3), 268–276. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.09.020.
- Samoilov, Ye., & Hnatiuk, V. (2024). Hepatoprotekturni vlastyvoli farmatsevychnoi kompozytsii u formi tabletok na osnovi sukhoho ekstrakta lystia aira [Hepatoprotective properties of the pharmaceutical composition in the form of tablets based on the dry extract of *Acorus calamus* leaves]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 37–47. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-4-37 [in Ukrainian].
- Sharma, V., Singh, I., & Chaudhary, P. (2024). *Acorus calamus* (The Healing Plant): a review on its medicinal potential, micropropagation and conservation. *Natural Product Research*, 28 (18), 1454–1466. DOI: 10.1080/14786419.2014.915827.
- Shreelaxmi, S.H., Ramachandra, C.T., Roopa, R.S., & Hanchinal, S.G. (2018). Antimicrobial activity of supercritical fluid extracted *Acorus calamus* oil against different microbes. *Journal Pharmacognosy. Phytochemistry*, 7, 2836–2840.
- Stryzhak, O., & Dovgy, S. (2020). Transdisciplinary fundamentals of information-analytical activity. *Advances in Information and Communication Technology and System*, 99–126. DOI: 10.1007/978-3-030-58359-0_7.
- Valgas, C. (2007). Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38 (2), 369–380. DOI: 10.1590/S1517-83822007000200034.
- Yachi, L., Bennis, S., Aliat, Z., et al (2018). *In vitro* litholytic activity of some medicinal plants on urinary stones. *African Journal of Urology*, 24, 197–201. DOI: 10.1016/j.afju.2018.06.001.
- Yaremenko, M.S., Hontova, T.M., & Sira, L.M. (2018). Do pytan vykorystannia ta identyfikatsii neofitsynalnoi syrovyny – lystia *Acorus calamus* L. [On the issue of the use and identification of unofficial raw materials – leaves of *Acorus calamus* L.]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 20 (1), 105–110. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i1.8772 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 20.04.2025

Стаття прийнята до друку 09.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Мегалінська Г.П. – ідея дослідження, участь у проведенні експерименту, написання та коректування статті;

Білик Ж.І. – участь у проведенні експерименту, участь у написанні та переклад статті;

Білик В.Г. – участь в експерименті та коректування статті;

Чернецький І.С. – участь в експерименті;

Даниленко Є.В. – участь у проведенні експерименту, участь у написанні та переклад статті;

Панчук О.В. – участь у проведенні експерименту, збір і аналіз літератури.

Електронна адреса для листування з авторами: anna.megalin@ukr.net

УДК 638.1:664.8:615.849.1

Сергій РАЗАНОВ

доктор сільськогосподарських наук, професор кафедри лісового та садово-паркового господарства, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008; Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (razanovsergej65@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4883-2696

SCOPUS: 57311742800

Алла РАЗАНОВА

доктор філософії з екології, старший викладач кафедри лісового та садово-паркового господарства, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (razanovaalla68@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3546-3692

SCOPUS: 58572698100

Антоніна ПІДДУБНА

доктор філософії з агрономії, асистент кафедри лісового та садово-паркового господарства, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (pidubnaantonina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0204-1338

SCOPUS: 58573300800

Микола МАТВІЙЧУК

кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (mikola.matvichuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3307-4538

SCOPUS: 57390269700

Оксана ГУСАК

доктор філософії з агрономії, асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (lapova727@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7900-9902

SCOPUS: 58291064900

Євген ІВАШКЕВИЧ

доктор філософії з освітніх, педагогічних наук, старший викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (iem240377@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7666-0548

SCOPUS: 59349788700

Людмила ПЕЛЕХ

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри землеробства, ґрунтознавства та агрохімії, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (gogoluda69@gmail.com) (gogoluda69@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0967-2121

SCOPUS: 59408468300

Галина МУДРАК

кандидат географічних наук, доцент кафедри екології та охорони навколишнього середовища, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (galina170971@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1319-9189

SCOPUS: 57393113100

Тетяна ГОЛУБЄВА

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри годівлі тварин та технології кормів імені П.Д. Пищеничного, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041 (golubeva.nubip@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2467-5972

SCOPUS: 57972490200

Олександр РАЗАНОВ

кандидат сільськогосподарських наук, науковий співробітник лабораторії апітерапії, Національний науковий центр «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», вул. Заболотного, 19, м. Київ, Україна, 03143 (Razanovoleksandr@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0676-5795

SCOPUS: 59148408100

Бібліографічний опис статті: Разанов С., Разанова А., Піддубна А., Матвійчук М., Гусак О., Івашкевич Є., Пелех Л., Мудрак Г., Голубєва Т., Разанов О. (2025). Перспективи використання біологічно активних речовин бджолиного підмору у виробництві функціональної харчової сировини радіопротекторного спрямування. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-137>

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН БДЖОЛИНОГО ПІДМОРУ У ВИРОБНИЦТВІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ СИРОВИНИ РАДІОПРОТЕКТОРНОГО СПРЯМУВАННЯ

Актуальність. У сучасних умовах, коли зростають як техногенні, так і природні джерела іонізуючого випромінювання (від аварій на АЕС до широкого застосування променевої терапії в медицині), захист організму від радіаційного ураження набуває першочергового значення. Саме тому постає гостра потреба в безпечних і доступних радіопротекторах. Біомаса бджолиного підмору містить комплекс біологічно активних речовин з доведеними антиоксидантними, сорбційними й імунomodulatory властивостями та може слугувати основою для створення функціональних харчових продуктів із радіопротекторними властивостями.

Мета дослідження – вивчити радіостійкість шурів під впливом гамма-опромінення, за умов згодовування їм м'ясо-кісткового борошна, виготовленого із продукції забою перепелів, вирощених на раціоні з додаванням біологічно активних речовин бджолиного підмору.

Матеріал і методи. Для експерименту використовували дві групи шурів (по 20 тварин у кожній): контрольну (раціон без бджолиного підмору); дослідну (харчування м'ясо-кістковим борошном з додаванням порошкоподібного бджолиного підмору). Усі тварини піддавалися гамма-опроміненню дозою 8,5 Гр. Проводили щоденний моніторинг стану тварин і реєстрацію тривалості їхнього життя.

Результати дослідження. У дослідній групі перша загибель спостерігалася на 20-й день після опромінення, тоді як у контрольній – на 10-й (затримка на 10 діб). Середня тривалість життя шурів у дослідній групі становила $34,0 \pm 1,6$ доби проти $21,0 \pm 1,3$ доби в контрольній, що відповідає підвищенню виживання на 47,8% ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують здатність компонентів бджолиного підмору підвищувати стійкість тварин до іонізуючого гамма-опромінення.

Висновок. Уведення бджолиного підмору в раціон шурів забезпечує значне подовження тривалості життя після гамма-опромінення.

Ключові слова: радіостійкість, радіопротекторна дія, бджолиний підмор, біологічно активні речовини, гамма-опромінення.

Serhii RAZANOV

Doctor of Agricultural Sciences, Professor at the Department of Forestry and Horticulture, Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008; Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (razanovsergej65@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4883-2696

SCOPUS: 57311742800

Alla RAZANOVA

PhD (Environmental studies), Senior Lecturer at the Department of Forestry and Horticulture, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (razanovaalla68@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3546-3692

SCOPUS: 58572698100

Antonina PIDDUBNA

PhD (Agronomy), Assistant at the Department of Forestry and Horticulture, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (piddubnaantonina@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0204-1338

SCOPUS: 58573300800

Mykola MATVIICHUK

Candidate of Medical Sciences, Associate of Professor, Head at the Department of Emergency and Military Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova Street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (mikola.matvichuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3307-4538

SCOPUS: 57390269700

Oksana HUSAK

PhD (Agronomy), Assistant at the Department of Emergency and Military Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova Street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (lanova727@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7900-9902

SCOPUS: 58291064900

Yevhen IVASHKEVYCH

PhD (Educational and pedagogical science), Senior Lecturer at the Department of Emergency and Military Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova Street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (iem240377@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7666-0548

SCOPUS: 59349788700

Liudmyla PELEKH

Candidate of Agricultural Sciences, Associate of Professor at the Department of Agriculture, Soil Science and Agrochemistry, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (gogoluda69@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0967-2121

SCOPUS: 59408468300

Halyna MUDRAK

Candidate of Geographical Sciences, Associate Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (galina170971@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1319-9189

SCOPUS: 57393113100

Tetiana HOLUBIEVA

Candidate of Agricultural Sciences, Associate of Professor at the Department of P.D. Pshenychnyy of Animal Nutrition and Feed Technology, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony Street, 15, Kyiv, Ukraine, 03041 (golubeva.nubip@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2467-5972

SCOPUS: 57972490200

Oleksandr RAZANOV

Candidate of Agricultural Sciences, Researcher of the Apitherapy Laboratory, National scientific center "P.I. Prokopovich Beekeeping Institute", Zabolotnogo Street, 19, Kyiv, Ukraine, 03143 (Razanovoleksandr@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0676-5795

SCOPUS: 59148408100

To cite this article: Razanov S., Razanova A., Piddubna A., Matviichuk M., Husak O., Ivashkevych Ye., Pelekh L., Mudrak H., Holubieva T., Razanov O. (2025). Perspektyvy vykorystannya biolohichno aktyvnykh rehovyn bdzholynoho pidmoru u vyrobnytstvi funktsional'nal'noyi kharchovoyi syrovyny radioprotektoynoho spryamuvannya [Prospects for the use of biologically active substances from dead honeybee biomass in the production of radioprotective functional food raw materials]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 137–146, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-137>

PROSPECTS FOR THE USE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM DEAD HONEYBEE BIOMASS IN THE PRODUCTION OF RADIOPROTECTIVE FUNCTIONAL FOOD RAW MATERIALS

Actuality. In modern conditions, as both anthropogenic and natural sources of ionizing radiation increase (from nuclear power plant accidents to the widespread use of radiation therapy in medicine), protecting the body from radiation damage has become a top priority. Consequently, there is an urgent need for safe and accessible radioprotectors. The biomass of dead honeybees contains a complex of biologically active substances with proven antioxidant, sorptive and immunomodulatory properties, and may serve as a basis for the development of functional food products with radioprotective effects.

The aim – to investigate the radioresistance of rats subjected to gamma irradiation when administered meat-and-bone meal produced from the slaughter products of quails reared on a diet supplemented with biologically active substances derived from dead honeybee biomass.

Material and methods. Two groups of rats (20 animals each) were used in the experiment: the control group (fed a diet without bee podmore) and the experimental group (fed meat-and-bone meal supplemented with powdered bee podmore). All animals were exposed to gamma irradiation at a dose of 8,5 Gy. Daily monitoring of the animals' condition and recording of their survival time were performed.

Research results. In the experimental group, the first mortality was observed on the 20th day after gamma irradiation, whereas in the control group it occurred on the 10th day (a delay of 10 days). The average lifespan of the rats in the experimental group was $34,0 \pm 1,6$ days compared to $21,0 \pm 1,3$ days in the control group, indicating a 47,8% increase in survival rate ($p < 0,05$). These findings confirm the ability of bee subproduct components to enhance the resistance of animals to ionizing gamma radiation.

Conclusion. Inclusion of dead-honeybee biomass in the diet of rats significantly prolongs survival after gamma irradiation.

Key words: radioresistance, radioprotective effect, dead honeybee biomass, biologically active substances, gamma irradiation.

Вступ. Актуальність. З давніх часів відомі цілющі та лікувальні властивості продукції бджільництва, яка й сьогодні успішно використовується в медичній практиці. Завдяки високій біологічній активності, доступній вартості та відносній безпечності порівняно з деякими хімічними препаратами попит на продукти бджільництва постійно зростає.

Медоносна бджола відіграє виняткову роль у збереженні біорозмаїття, забезпечує запилення ентомофілних рослин. Саме завдяки її діяльності, заданими вчених, на планеті збережено приблизно третину всієї зеленої флори, серед якої значну частку становлять лікарські рослини.

Нині достеменно відомо, що навіть після загибелі медоносної бджоли її біомаса залишається цінною сировиною для виробництва біологічно активних речовин з лікувальними властивостями. Дослідження показали, що речовини, виділені із бджолиного підмору, зокрема, меланін, мелітин, флавоноїди, гепарини й інші сполуки – мають виражені імуномодулювальні, протизапальні та радіопротекторні властивості. Це відкриває широкі перспективи для створення на їхній основі ефективних засобів профілактики та лікування, зокрема й в умовах радіаційного навантаження.

Одним із найцінніших біологічно активних складників бджолиного підмору є хітино-меланіновий комплекс, а також бджолина отрута, яка має широкий спектр терапевтичної дії. До складу бджолиної отрути входять пептиди, ферменти, вільні амінокислоти, цукри, ліпіди, мінеральні елементи (азот, водень, кисень, вуглець, залізо, магній, кальцій, фосфор, мідь, цинк, сірка, марганець, йод, хлор), а також нуклеїнові кислоти, ортофосфорна й соляна кислоти,

інші біологічно активні речовини (Wehbe et al., 2019; Stela et al., 2024). Особливої цінності бджолиний отрути надає поліпептид мелітин, який має виражені протизапальні, антимікробні й імуномодулювальні властивості (Lee & Bae, 2016; Bava et al., 2023).

Проведені дослідження свідчать, що бджолина отрута здатна підвищувати захисні функції організму та формувати стійкість до широкого спектра інфекційних захворювань (Lee & Bae, 2016; Memariani et al., 2020). Усі пептиди, що входять до складу бджолиної отрути, чинять знеболювальну дію, сприяють підвищенню рівня гемоглобіну, знижують вміст холестерину у крові, зменшують її в'язкість і згортання, покращують стан хворих на бронхіальну астму (Widjanarko et al., 2024). Окрім того, бджолина отрута розширює судини головного мозку та коронарні артерії, нормалізує серцевий ритм, покращує сон. У малих дозах вона проявляє десенсибілізуючу дію, регулює вуглеводний і жировий обмін, знижує проникність капілярів і підвищує стійкість організму до радіоактивного випромінювання (Сирота, 2012). Цю речовину відносять до мієлопротекторів – радіопротекторів, що здатні захищати кістковий мозок. Уведення малих доз апітоксину перед опроміненням сприяє збереженню функціональної активності стовбурових клітин (Захарія та ін., 2022).

До 50% сухої речовини бджолиної отрути становить пептид мелітин, який є основною біологічно активною сполукою апітоксину. Він чинить багатогранний вплив на організм: позитивно діє на нервову та м'язову системи, розширює судини, знижує артеріальний тиск, гальмує процеси згортання крові, виявляє кардіостимулювальний ефект, а також підвищує

стійкість організму до рентгенівського випромінювання та зменшує бронхоспазм за бронхіальної астми (Скрипник-Тихонов, 2014; Topchiyeva & Babaev, 2017). Окрім того, бджолина отрута характеризується високою стабільністю – навіть після загибелі бджіл вона зберігає свої фармакологічні властивості, що дозволяє використовувати її як компонент у складі біологічно активних препаратів (Разанов, 2006).

Деякі дослідники пов'язують лікувальні властивості бджолиного підмору з наявністю в його складі гепарину – природного антикоагулянта прямої дії, який безпосередньо впливає на фактори згортання крові та блокує біосинтез тромбіну, знижує агрегацію тромбоцитів. Разом із фібринолізином він входить до складу фізіологічної антизгортальної системи організму. Окрім антикоагулянтної дії, гепарин знижує активність гіалуронідази, активує фібринолітичні властивості крові та сприяє нормалізації коронарного кровотоку. Його введення супроводжується також помірним зниженням рівня холестерину в сироватці крові. Окрім того, дослідження засвідчують наявність виражених сорбційних властивостей бджолиної отрути, що також визначає її детоксикаційний потенціал (Разанова, Чудак, 2018).

Хітино-меланіновий комплекс, виділений із підмору бджіл, має унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості (Draczynski Z., 2008). В організмі бджіл, зокрема в хітиновому покриві, виявлено високий вміст меланіну, який може становити від 20 до 30%. До його складу входять вуглець, азот і водень у співвідношенні приблизно 1:5:5, а також сірка – у межах 2–12%. Меланін виконує важливу захисну функцію, оберігає живі організми від дії ультрафіолетового й іонізуючого випромінювання. Його радіопротекторна дія пов'язана зі здатністю адсорбувати вторинні електрони, що утворюються у клітинах під дією радіації. Окрім того, меланін ефективно сорбує іони важких металів, як-от Pb^{2+} , Tn^{4+} , La^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{6+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , є потужним природним антиоксидантом. Він характеризується високою стабільністю як *in vivo*, так і *in vitro*, практично не піддається природному лізису. У популяціях, що зазнають впливи опромінення, меланін сприяє генетичній адаптації до хронічної дії іонізуючої радіації, що проявляється значним зниженням частоти виникнення мутацій. Саме тому профілактика біологічних ефектів малих доз радіації передбачає застосування антиоксидантів, зокрема й меланіну, який доцільно вводити до складу харчових продуктів з вираженим радіопротекторним потенціалом (Кучерявий, Горячий, 2019).

Хітин був уперше відкритий у 1811 р. французьким хіміком Анрі Браконно. У 1859 р. в результаті хіміч-

ної обробки хітину (деацетилювання) було отримано його біологічно активну похідну – хітозан (Petroni et al., 2023). Особливу наукову та прикладну цінність хітозан здобув завдяки своїм вираженим радіопротекторним властивостям. Доведено, що ця речовина здатна практично цілком зв'язувати вільні радикали, які утворюються в організмі під впливом іонізуючого випромінювання (Draczynski, 2008; Elwaby, 2016).

Останнім часом зростає інтерес до використання бджолиного підмору як альтернативної сировини для отримання хітозана. За даними окремих авторів, після зимівлі від однієї бджолосім'ї можна отримати в середньому до 0,5 кг підмору, що робить цей ресурс доступним і економічно вигідним.

Похідні хітину, зокрема хітозан, мають вищу сорбційну здатність порівняно з немодифікованим хітином. Процес отримання хітозана з підмору передбачає лужну або ферментну екстракцію білка, з подальшим деацетилюванням отриманої речовини в лужному середовищі за температури 130 °C (Луцик та ін., 2021).

Хітозан, отриманий із бджолиного підмору, чинить низку позитивних фізіологічних ефектів: він знижує навантаження на печінку, нормалізує мікрофлору шлунково-кишкового тракту, виявляє імунностимулювальні, антибактеріальні й антиоксидантні властивості (Луцик та ін., 2021). Окрім того, хітозан вважається перспективним компонентом функціональних харчових продуктів, оскільки сприяє зв'язуванню жирів і поліпшує стан шлунково-кишкового каналу.

Хітин, як і його похідні (хітозан і меланін), мають великі перспективи застосування у функціональному харчуванні, медицині й екології. Унікальність меланіну полягає не лише в його антиоксидантних і радіопротекторних властивостях, а й у тому, що він підсилює дію хітозана без зміни його структури. Завдяки високій хемосорбційній здатності меланін, отриманий із бджолиного підмору, здатен зв'язувати до 20 730 молекул іонів важких металів, зокрема, міді або свинцю (Разанов та ін., 2010).

Деякі автори зазначають, що за перорального застосування бджолина отрута демонструє обмежену ефективність через негативний вплив ферментів шлунково-кишкового тракту, зокрема, трипсину та хемотрипсину, які руйнують її біологічно активні компоненти (Сабадаш та ін., 2019). Проте, згідно з дослідженнями інших авторів, навіть у разі надходження в організм через шлунково-кишковий тракт бджолина отрута зберігає частину своїх властивостей, як-от здатність підвищувати стійкість організму до стресових впливів (Скрипник-Тихонов, 2014).

Результати досліджень також підтверджують збереження радіопротекторних і сорбційних властивостей препаратів, виготовлених на основі бджолиного підмору (Wang & Chen, 2014). Так, встановлено, що введення до раціону локально гамма-опромінених перепелів препарату Апімор (порошкоподібна маса у формі попелу та водної витяжки, створена з біомаси підмору бджіл) сприяло підвищенню тривалості їхнього життя у 2,4 раза (Разанов, 2005). Окрім того, застосування Апімору привело до зменшення накопичення у тканинах птахів радіонуклідів ^{137}Cs і токсичних елементів, як-от Pb і Cd. Це свідчить про високу сорбційну здатність біологічних компонентів препарату, які знижують засвоєння шкідливих речовин і сприяють їх виведенню з організму (Разанов, 2006).

Мета дослідження – вивчити радіостійкість щурів за впливу гамма-опромінення за згодовування їм м'ясо-кісткового борошна, виготовленого із продуктів забою перепелів, вирощених на раціоні з додаванням біологічно активних речовин бджолиного підмору.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження з вивчення впливу м'ясо-кісткового борошна, отриманого з перепелів, яких вирощували на раціоні з додаванням біологічної маси бджолиного підмору (Апімор), на тривалість життя щурів після гамма-опромінення проводили в умовах лабораторії Вінницького національного аграрного університету.

Гамма-опромінення піддослідних тварин здійснювали на базі Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру з використанням гамма-терапевтичного апарату «Агат». Загальна доза опромінення – 8,5 Гр. Для досліді було сформовано дві групи щурів по 20 особин у кожній, зі співвідношенням самців і самок 1:1. У формуванні груп урахували вік (1 місяць), живу масу й умови утримання.

Щурам обох груп згодовували кормосуміш, яка складалася з 90% подрібненого зерна (пшениця – 40%, ячмінь – 20%, овес – 20%, кукурудза – 20%) та 10% м'ясо-кісткового борошна. Для дослідної групи м'ясо-кісткове борошно виготовляли з перепелів, яких у період з 5-ї по 65-ту добу вирощували на раціоні

з додаванням порошкоподібного бджолиного підмору в кількості 2% від маси комбікорму. У контрольній групі використовували м'ясо-кісткове борошно з перепелів, вирощених без додавання підмору.

Склад бджолиного підмору було стандартизовано (використовувалася біомаса, зібрана з однієї пасіки впродовж одного сезону). За літературними даними (Draczynski, 2008; Разанова, Чудак, 2018; Луцик та ін., 2021), підмор містить хітин (20–25%), меланін (10–15%), білки (30–35%), а також мелітин, флавоноїди, гепарин, ферменти, вітаміни та мікроелементи. Методика дослідження базувалася на загальноприйнятих підходах до оцінювання радіопротекторної дії біологічно активних речовин на лабораторних тваринах (Скрипник-Тихонов, 2014; Захарія та ін., 2022).

Моніторинг тривалості життя щурів проводили щоденно після опромінення. Дані аналізували з використанням загальноприйнятих статистичних методів. Середні значення наводили як $M \pm m$ (середнє арифметичне $\pm$ стандартна похибка). Для визначення статистичної достовірності відмінностей між групами застосовували t-критерій Стьюдента, уважали відмінності достовірними за $p < 0,05$.

Із чотиримісячного віку тварини обох груп піддавалися тотальному гамма-опроміненню в дозі 8,5 Гр. Після опромінення проводили щоденний моніторинг стану тварин і підрахунок тривалості їхнього життя.

Схему дослідження наведено в таблиці 1.

Результати дослідження та їх обговорення. У процесі дослідження було встановлено, що згодовування щурам м'ясо-кісткового борошна, виготовленого з перепелів, вирощених на раціоні з додаванням порошкоподібного підмору бджіл (Апімор), позитивно вплинуло на їхню стійкість до тотального гамма-опромінення (табл. 2).

Так, за умов тотального гамма-опромінення в щурів дослідної групи загибель тварин розпочалася на 20-ту добу (20%), досягла 50% на 30-ту добу, 90% – на 40-ву добу, а повна летальність зафіксована на 46-ту добу (100%). У контрольній групі перші випадки загибелі спостерігалися вже на 10-ту добу

Таблиця 1

Схема дослідження

Група тварин	Кількість	Особливості годівлі	Жива маса на початку дослідного періоду, г	Доза опромінення, Гр
Дослідна	20	Кормосуміш (90%) + м'ясо-кісткове борошно із бджолиним підмором (10%)	44 $\pm$ 1,7	8,5
Контрольна	20	Кормосуміш (90%) + м'ясо-кісткове борошно без бджолиного підмору (10%)	45,2 $\pm$ 1,4	8,5

Таблиця 2

Динаміка відходу щурів після тотального гамма-опромінення, кількість загиблих тварин

Група тварин	Відхід щурів				
	10-та доба	20-та доба	30-та доба	40-ва доба	46-та доба
Дослідна	–	4	6	8	2
Контрольна	4	8	6	2	–

(20%), на 20-ту – 60%, на 30-ту – 90%, а повна загибель – на 40-ву добу.

Отже, у дослідній групі період летальності тривав із 20-ї до 46-ї доби, тоді як у контрольній – з 10-ї до 40-ї доби, що свідчить про подовження життєздатності на 6 діб у дослідній групі. Протягом усього періоду дослідження показники збереженості тварин дослідної групи залишалися вищими порівняно з аналогічними в контрольній. Зокрема, на 10-ту добу збереженість у дослідній групі була вищою на 20%, на 20-ту – на 40%, на 30-ту – також на 40 %.

Аналіз середньої тривалості життя щурів за умов тотального гамма-опромінення (табл. 3) показав, що у тварин дослідної групи цей показник становив 34 доби, тоді як у контрольної групи – лише 21 добу. Отже, середня тривалість життя щурів, яким згодовували м'ясо-кісткове борошно, виготовлене із продуктів забою перепелів, вирощених на раціоні з додаванням підмору бджіл, була на 47,8% вищою порівняно з контрольними тваринами.

Таблиця 3

Середня тривалість життя тварин за тотального гамма-опромінення, діб ($n = 20$, $M \pm m$)

Група тварин	Середня тривалість життя
Дослідна	$34,0 \pm 1,6^*$
Контрольна	$21,0 \pm 1,3$

* – різниця між середніми значеннями достовірна за $p < 0,05$ за t-критерієм Ст'юдента.

Отримані результати свідчать про позитивний вплив біологічно активних речовин бджолиного підмору на тривалість життя лабораторних тварин, підданих дії іонізуючого випромінювання. У щурів дослідної групи, які отримували м'ясо-кісткове борошно, виготовлене з перепелів, вирощених на раціоні з додаванням підмору, спостерігалось не лише пізніше настання летальності, а й загальне збільшення періоду виживання.

Середня тривалість життя щурів у дослідній групі становила $34,0 \pm 1,6$ доби, тоді як у контрольній – $21,0 \pm 1,3$ доби. Різниця між цими показниками була статистично достовірною за $p < 0,05$, що вказує на наявність вираженого радіопротекторного ефекту підмору бджіл за перорального надходження з кормом.

Наші результати узгоджуються з даними досліджень радіопротекторних властивостей інших продуктів бджільництва. Зокрема, прополіс, один із найбільш вивчених бджолиних продуктів, демонструє здатність значно зменшувати радіаційно індуковані ушкодження ДНК та модулювати імунну систему, потенційно посилюючи захист організму від радіаційного ураження (Ibáñez et al., 2023).

Механізм радіопротекторної дії бджолиного підмору може бути пов'язаний з унікальним складом його біологічно активних компонентів. Меланін, який становить 10–15% від маси підмору, проявляє антиоксидантні властивості завдяки здатності зв'язувати вільні радикали та міцно з'єднуватися з іонами металів. Радіопротекторні властивості меланіну пов'язані з його хімічним складом, наявністю стабільних радикалів і просторовою організацією (Tang et al., 2022). Хітин, який є ще одним важливим компонентом підмору, також може сприяти радіопротекторному ефекту. Хітин-меланінові комплекси із бджолиного підмору характеризуються унікальними фізико-хімічними властивостями, що забезпечують їхню біологічну активність (Ahmad et al., 2020). Флавоноїди, які також присутні у складі бджолиного підмору, проявляють нейропротекторні та радіопротекторні властивості. Вони діють як потужні антиоксиданти, нейтралізують вільні радикали, а також можуть пригнічувати активність ферментів, які запускають запальні або руйнівні процеси у клітинах (Wang et al., 2020).

Важливим аспектом наших досліджень є спосіб уведення біологічно активних речовин бджолиного підмору до організму піддослідних тварин. Використання м'ясо-кісткового борошна з перепелів, які отримували підмор у складі раціону, забезпечило пролонговане надходження активних компонентів і їх акумуляцію у тканинах. Це може пояснювати тривалий захисний ефект, який спостерігався протягом усього періоду після опромінення. Підвищена збереженість тварин дослідної групи на ключових етапах експерименту свідчить про стабільний захисний ефект. Це може бути результатом комплексної дії різних компонентів підмору (антиоксидантної активності меланіну та флавоноїдів, сорбційних властивостей хітину тощо) (Martinello & Mutinelli, 2021).

Отже, застосування компонентів на основі бджолиного підмору може розглядатися як ефективний елемент у розробленні функціональних продуктів харчування радіопротекторного спрямування.

Висновки. Проведене експериментальне дослідження встановило, що згодовування шурам м'ясо-кісткового борошна, виготовленого із продуктів забою перепелів, які отримували у складі раціону біомасу бджолиного підмору, сприяє підвищенню стійкості тварин до іонізуючого гамма-опромінення. У дослідній групі тривалість життя шурів після опромінення була значно довшою порівняно з контрольною. Середня тривалість життя тварин, яким згодовували біологічно активний компонент, становила 34 доби, тоді як у контрольній – 21 добу. Це свідчить про збільшення тривалості життя на 47,8%.

Динаміка летальності також вказує на захисний ефект апіпродукту (загибель тварин дослідної групи розпочалася пізніше, а завершилася на 6 діб пізніше, ніж у контрольній групі). Збереженість шурів на основних етапах дослідження (10-а, 20-а, 30-а доба) була вищою на 20–40%. Отримані результати свідчать про високу ефективність біомаси бджолиного підмору як джерела біологічно активних речовин для розроблення функціональних продуктів харчування з радіопротекторними властивостями. Така сировина має значний потенціал для профілактичного застосування з метою зменшення негативного впливу іонізуючого випромінювання на організм, особливо в умовах техногенного навантаження або професійного радіаційного ризику.

ЛІТЕРАТУРА

- Захарія А. В., Давидова Г. І., Гоцька С. М. Дослідження бджолиного підмору як потенційної сировини для апіфітокомпозицій. *Бджільництво України*. 2022. Вип. 4. С. 19–24.
- Кучерявий В. П., Горячий В. А. Біологічна цінність бджолиного підмору. *Аграрна наука та харчові технології*. 2019. Вип. 4 (107). Т. 2. С. 105–111.
- Луцик М. Д., Білий Р. А., Луцик М. М., Манько Н. О., Навитка С. А., Куцяба В. І., Стойка Р. С. Хітозан медоносної бджоли (*Apis mellifera*): очищення, гетерогенність та гемокоагуляційна активність. *Biotechnologia Acta*. 2021. Т. 9. № 6. С. 39–49.
- Разанов С. Ф. Захисні властивості бджолиного підмору при згодуванні птиці. *Тваринництво України*. 2006. № 9. С. 30–31.
- Разанов С. Ф. Підвищення резистентності організму перепелів за рахунок введення в їх раціон порошкоподібного підмору бджіл. *Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету*. 2005. № 1. С. 149–153.
- Разанов С. Ф., Безпалый І. Ф., Бала В. І., Донченко Т. А. Технологія виробництва продуктів бджільництва : навчальний посібник. Київ : Аграрна освіта, 2010. 277 с.
- Разанова О. П., Чудак Р. А. Ефективність використання у тваринництві біологічно активних добавок на основі підмору бджіл : монографія. Вінниця : РВВ ВНАУ, 2018. 138 с.
- Сабадаш Н. І., Рубнікович А. Ю., Фесич І. В. Інтенсифікація технології вилучення хітозан-меланінового комплексу як інноваційної харчової добавки. *Молодий вчений*. 2019. № 1 (2). С. 278–281.
- Сирота П. С. Мікробіологічні дослідження отрути бджолиної. *Військова медицина України*. 2012. Т. 12. № 4. С. 73–78.
- Скрипник-Тихонов Р. І. Вивчення очищеної отрути бджолиної. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17. № 1. С. 106–107.
- Ahmad S. I., Ahmad R., Khan M. S., Kant R., Shahid S., Gautam L., Hasan G. M., Hassan M. I. Chitin and its derivatives: Structural properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. 1. 164. P. 526–539. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.098.
- Bava R., Castagna F., Musella V., Lupia C., Palma E., Britti D. Therapeutic use of bee venom and potential applications in veterinary medicine. *Veterinary Sciences*. 2023. 4. 10 (2). P. 119. DOI: 10.3390/vetsci10020119.
- Draczynski Z. Honeybee corpses as an available source of chitin. *Journal of Applied Polymer Science*. 2008. Vol. 109. Issue 3. P. 1974–1981. DOI: 10.1002/app.28298.
- Elwahy A. Isolation and characterization of chitosan from different local insects in Egypt. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 82. P. 871–877. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.024.
- Ibáñez B., Melero A., Montoro A., San Onofre N., Soriano J. M. Radioprotective effects from propolis : A review. *Molecules*. 2023. 28 (15). P. 5842. DOI: 10.3390/molecules28155842.
- Lee G., Bae H. Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules*. 2016. 11. 21 (5). P. 616. DOI: 10.3390/molecules21050616.
- Martinello M., Mutinelli F. Antioxidant activity in bee products: A review. *Antioxidants*. 2021. 10 (1). P. 71. DOI: 10.3390/antiox10010071.
- Memariani H., Memariani M., Moravvej H., Shahidi-Dadras M. Melittin: A venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020. 39 (1). P. 5–17. DOI: 10.1007/s10096-019-03674-0.
- Petroni S., Tagliaro I., Antonini C., D'Arienzo M., Orsini S. F., Mano J. F., Brancato V., Borges J., Cipolla L. Chitosan-based biomaterials: Insights into chemistry, properties, devices, and their biomedical applications. *Marine Drugs*. 2023. 24. 21 (3). P. 147. DOI: 10.3390/md21030147.
- Skrypnik-Tikhonov R. I. Development of composition and some technology aspects of frozen-dried medicine on the basis of bee venom. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4. Issue 3. P. 82–85.
- Stela M., Cichon N., Splawska A., Szyposzynska M., Bijak M. Therapeutic potential and mechanisms of bee venom therapy: A comprehensive review of apitoxin applications and safety enhancement strategies. *Pharmaceuticals*. 2024. 17 (9). P. 1211. DOI: 10.3390/ph17091211.

- Tang C., Luo J., Yan X., Huang Q., Huang Z., Luo Q., Lan Y., Chen D., Zhang B., Chen M., Kong D. Melanin nanoparticles enhance the neuroprotection of mesenchymal stem cells against hypoxic-ischemic injury by inhibiting apoptosis and upregulating antioxidant defense. *Cell Biology International*. 2022. 46 (6). P. 933–946. DOI: 10.1002/cbin.11781.
- Topchiyeva S., Babayev E. P. Radioprotective action of venom of honey bee *Apis mellifera* *Caucasica*. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*. 2017. 2 (5). P. 2288–2292. DOI: 10.22161/ijeab/2.5.2.
- Wang J., Chen C. Chitosan-based biosorbents: Modification and application for biosorption of heavy metals and radionuclides. *Bioresource Technology*. 2014. 160. P. 129–141. DOI: 10.1016/j.biortech.2013.12.110.
- Wang Q., Xie C., Xi S., Qian F., Peng X., Huang J., Tang F. Radioprotective effect of flavonoids on ionizing radiation-induced brain damage. *Molecules*. 2020. 25 (23). P. 5719. DOI: 10.3390/molecules25235719.
- Wehbe R., Frangieh J., Rima M., El Obeid D., Sabatier J. M., Fajloun Z. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*. 2019. 19. 24 (16). P. 2997. DOI: 10.3390/molecules24162997.
- Widjanarko N. D., Subagya J. C., Maksi J. I., Suryatenggara F. G., Sihole S. C. E. Utilization of apitherapy in allergic asthma: A systematic review of clinical and preclinical studies. *Tzu Chi Medical Journal*. 2024. 30. 36 (4). P. 440–451. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_233_23.

REFERENCES

- Zakhariia, A.V., Davydova, H.I., & Hotska, S.M. (2022). Doslidzhennia bdzholynoho pidmoru yak potentsiinoi syrovyny dlia apifitokompozitsii [Study of bee subpestilence as a potential raw material for apiphytocompositions]. *Bdzhilnytstvo Ukrainy*, 4, 19–24 [in Ukrainian].
- Kucheriavyyi, V.P., & Horiachyi, V.A. (2019). Biologichna tsinnist' bdzholynoho pidmoru [Biological value of bee subpestilence]. *Ahrarna nauka ta kharchovi tekhnologii*, 4 (107), Vol. 2, 105–111 [in Ukrainian].
- Lutsyk, M.D., Bilyi, R.A., Lutsyk, M.M., Manko, N.O., Navytka, S.A., Kutsiaba, V.I., & Stoika, R.S. (2021). Khitozan medonosnoi bdzholy (*Apis mellifera*): ochyshchennia, heterohennist' ta hemokoahuliatsiina aktyvnist' [Chitosan of honey bee (*Apis mellifera*): purification, heterogeneity, and hemocoagulation activity]. *Biotechnologia Acta*, 9 (6), 39–49 [in Ukrainian].
- Razanov, S.F. (2006). Zakhysni vlastyvyosti bdzholynoho pidmoru pry zhoduванні pytytsi [Protective properties of bee subpestilence when fed to poultry]. *Tvarynnystvo Ukrainy*, (9), 30–31 [in Ukrainian].
- Razanov, S.F. (2005). Pidvyshchennia rezystentnosti orhanizmu perezeliiv za rakhunok vvvedennia v yikh ratsion poroshkopidbnoho pidmoru bdzhol [Increasing the resistance of quail organisms by adding powdered bee subpestilence to their diet]. *Visnyk DAU*, (1), 149–153 [in Ukrainian].
- Razanov, S.F., Bezpalyyi, I.F., Bala, V.I., & Donchenko, T.A. (2010). *Tekhnologhiia vyrobnystva produktiv bdzhilnytstva: navchalnyi posibnyk* [Technology of beekeeping products: a textbook]. Kyiv: Ahrarna osvita. 277 p. [in Ukrainian].
- Razanova, O.P., & Chudak, R.A. (2018). *Efektivnist' vykorystannia u tvarynnystvi biologichno aktyvnykh dobavok na osnovi pidmoru bdzhol: monohrafiia* [Effectiveness of using bee subpestilence-based biologically active additives in animal husbandry: monograph]. Vinnytsia: RVV VNAU. 138 p. [in Ukrainian].
- Sabadash, N.I., Rubnikovych, A.Yu., & Fesych, I.V. (2019). Intensyfikatsiia tekhnologii vyluchennia khitozan-melaninoho kompleksu yak innovatsiinoi kharchovoi dobavky [Intensification of technology for extracting chitosan-melanin complex as an innovative food additive]. *Molodyi vchenyi*, 1 (2), 278–281 [in Ukrainian].
- Syrota, P.S. (2012). Mikrobiologichni doslidzhennia otru ty bdzholynoi [Microbiological studies of bee venom]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 12 (4), 73–78 [in Ukrainian].
- Skrypnyk-Tykhonov, R.I. (2014). Vyvchennia ochyshchenoi otru ty bdzholynoi [Study of purified bee venom]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 17 (1), 106–107 [in Ukrainian].
- Ahmad, S.I., Ahmad, R., Khan, M.S., Kant, R., Shahid, S., Gautam, L., Hasan, G.M., & Hassan, M.I. (2020). Chitin and its derivatives: Structural properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164 (1), 526–539. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.098>.
- Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E., & Britti, D. (2023). Therapeutic use of bee venom and potential applications in veterinary medicine. *Veterinary Sciences*, 10 (2), 119. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020119>.
- Draczynski, Z. (2008). Honeybee corpses as an available source of chitin. *Journal of Applied Polymer Science*, 109 (3), 1974–1981. <https://doi.org/10.1002/app.28298>.
- Elwahy, A. (2016). Isolation and characterization of chitosan from different local insects in Egypt. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 871–877. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.10.024>.
- Ibáñez, B., Melero, A., Montoro, A., San Onofre, N., & Soriano, J.M. (2023). Radioprotective effects from propolis: A review. *Molecules*, 28 (15), 5842. <https://doi.org/10.3390/molecules28155842>.
- Lee, G., & Bae, H. (2016). Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules*, 21 (5), 616. <https://doi.org/10.3390/molecules21050616>.
- Martinello, M., & Mutinelli, F. (2021). Antioxidant activity in bee products: A review. *Antioxidants*, 10 (1), 71. <https://doi.org/10.3390/antiox10010071>.
- Memariani, H., Memariani, M., Moravvej, H., & Shahidi-Dadras, M. (2020). Melittin: A venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39 (1), 5–17. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03674-0>.
- Petroni, S., Tagliaro, I., Antonini, C., D'Arienzo, M., Orsini, S.F., Mano, J.F., Brancato, V., Borges, J., & Cipolla, L. (2023). Chitosan-based biomaterials: Insights into chemistry, properties, devices, and their biomedical applications. *Marine Drugs*, 21 (3), 147. <https://doi.org/10.3390/md21030147>.

Skrypnik-Tikhonov, R.I. (2015). Development of composition and some technology aspects of frozen-dried medicine on the basis of bee venom. *The Pharma Innovation Journal*, 4 (3), 82–85.

Stela, M., Cichon, N., Splawska, A., Szyposzynska, M., & Bijak, M. (2024). Therapeutic potential and mechanisms of bee venom therapy: A comprehensive review of apitoxin applications and safety enhancement strategies. *Pharmaceuticals*, 17 (9), 1211. <https://doi.org/10.3390/ph17091211>.

Tang, C., Luo, J., Yan, X., Huang, Q., Huang, Z., Luo, Q., Lan, Y., Chen, D., Zhang, B., Chen, M., & Kong, D. (2022). Melanin nanoparticles enhance the neuroprotection of mesenchymal stem cells against hypoxic-ischemic injury by inhibiting apoptosis and upregulating antioxidant defense. *Cell Biology International*, 46 (6), 933–946. <https://doi.org/10.1002/cbin.11781>.

Topchiyeva, S., & Babayev, E.P. (2017). Radioprotective action of venom of honey bee *Apis mellifera Caucasica*. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*, 2 (5), 2288–2292. <https://doi.org/10.22161/ijeab/2.5.2>.

Wang, J., & Chen, C. (2014). Chitosan-based biosorbents: Modification and application for biosorption of heavy metals and radionuclides. *Bioresource Technology*, 160, 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.12.110>.

Wang, Q., Xie, C., Xi, S., Qian, F., Peng, X., Huang, J., & Tang, F. (2020). Radioprotective effect of flavonoids on ionizing radiation-induced brain damage. *Molecules*, 25 (23), 5719. <https://doi.org/10.3390/molecules25235719>.

Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J.M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24 (16), 2997. <https://doi.org/10.3390/molecules24162997>.

Widjanarko, N.D., Subagya, J.C., Maksi, J.I., Suryatenggara, F.G., & Sihole, S.C.E. (2024). Utilization of apitherapy in allergic asthma: A systematic review of clinical and preclinical studies. *Tzu Chi Medical Journal*, 36 (4), 440–451. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_233_23.

Стаття надійшла до редакції 12.02.2025

Стаття прийнята до друку 04.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Разанов С.Ф. – ідея, участь у написанні, коригуванні статті;

Разанова А.М. – участь у написанні, коригуванні статті;

Піддубна А.М. – пошук інформації, участь у написанні;

Матвійчук М.В. – дизайн методології дослідження, участь у написанні;

Гусак О.Б. – аналіз отриманих даних, участь у написанні;

Івашкевич Є.М. – аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Пелех Л.В. – участь у написанні, аналіз літератури;

Мудрак Г.В. – участь у написанні, оформлення статті;

Голубева Т.А. – пошук інформації, анотації, висновки;

Разанов О.С. – збір і аналіз літератури.

Електронна адреса для листування з авторами: razanovaalla68@gmail.com

УДК 615.32(477.51):551.583

Юрій КАРПЕНКО

кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри екології, географії та природокористування, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (yurh2011@i.ua)

ORCID: 0000-0002-1703-8473

SCOPUS: 57220092815

Володимир СВЕРДЛОВ

доктор філософії з біології, старший лаборант кафедри біології, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (vovasy8989@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-4079-0831

Світлана ПОТОЦЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (s_pototska@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3595-503X

Павло АРАВІН

аспірант кафедри екології, географії та природокористування, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (rv.pasha@gmail.com)

ORCID: 0009-0006-1917-4950

Євгеній АСМАКОВСЬКИЙ

аспірант кафедри екології, географії та природокористування, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (zhekasmakovskiy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7134-0545

Тетяна ІВУСЬ

аспірант кафедри екології, географії та природокористування, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14013 (tanya-ivus@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6993-611X

Бібліографічний опис статті: Карпенко Ю., Сverdlov В., Потоцька С., Аравін П., Асмаковський Є., Івусь Т. (2025). Систематичний огляд, особливості поширення та охорона лікарських рослин Лівобережного Полісся України в умовах зміни клімату. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 147–156, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-147>

СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД, ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕННЯ ТА ОХОРОНА ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЛІВОБЕРЕЖНОГО ПОЛІССЯ УКРАЇНИ В УМОВАХ ЗМІНИ КЛІМАТУ

Актуальність. Кліматичні зміни дедалі відчутніше впливають на природні екосистеми, зокрема на флору лікарських рослин, яка є важливим компонентом біорізноманіття, ресурсною базою наукової та народної медицини. Лівобережне Полісся України – регіон із багатим рослинним різноманіттям і значним потенціалом у сфері заготівлі лікарської сировини – є особливо вразливим до змін унаслідок природно-кліматичних і еколого-географічних особливостей територій. У цьому контексті актуальним є уявлення про сучасний стан лікарських рослин регіону дослідження, їх систематичний огляд, особливості та зміни їх поширення, рівні загроз, охоронні статуси й можливості раціонального використання. Такі дослідження є основою для формування ефективної стратегії збереження флори України в умовах кліматичних змін та підтримки сталого використання природно-ресурсного потенціалу територій.

Мета дослідження – характеристика флори лікарських рослин Лівобережного Полісся України в контексті сучасних кліматичних змін.

Матеріали та методи. Дослідження проведене в період 2015–2024 рр. на території Лівобережного Полісся (у межах Чернігівського та Новгород-Сіверського Полісся). Були використані загальноприйняті методи ботанічних і геоботанічних досліджень, камеральної обробки зібраних і гербарних матеріалів Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, ідентифікація видів, у складених фітоценотичних описах визначалася: чисельність, місце видів у структурі рослинних угруповань. Аналіз синтаксономічної структури рослинних угруповань проводився за підходами Браун-Бланке відповідно до «Продромус рослинності України».

Результати дослідження. Під час дослідження встановлено видовий склад лікарських рослин, насамперед судинних, офіційної і народної медицини території Лівобережного Полісся України, який налічує 790 видів, охарактеризовано їх систематичну структуру, еколого-біологічні особливості та тенденції поширення. Виявлено види, які є найбільш уразливими до кліматичних змін, охарактеризовано основні загрози й ризики. Узагальнено дані щодо традиційного та сучасного використання лікарських рослин, наведено стан охорони, а також запропоновано напрями збереження та раціонального використання ресурсів в умовах зміни клімату.

Висновки. Комплексне дослідження лікарських рослин Лівобережного Полісся України в умовах сучасних кліматичних змін дало змогу на регіональному рівні охопити видове, родове та родинне різноманіття лікарської флори (790 видів, 411 родів, 119 родин із 5 відділів), визначити її ресурсне забезпечення, систематичну структуру та фітоценотичну приуроченість. Серед родин за кількістю видів переважають Asteraceae (88 видів), Poaceae (52), Brassicaceae (45), Lamiaceae (41) та інші, що формують ядро фітотерапевтичної флори.

Уточнено життєві форми та домінуючі таксони, зокрема встановлено переважання гемікриптофітів серед трав'янистих видів, а також кількісні показники представників деревних форм. Проведений синтаксономічний аналіз дав змогу встановити належність лікарських видів до семи класів рослинності, що підтверджує їх екологічну адаптованість і важливу роль у природних фітоценозах регіону. На тлі кліматичних змін виявлено подвійні тенденції: розширення ареалів теплолюбних видів і деградацію гігрофільних угруповань унаслідок зниження вологості та порушення гідрологічного режиму. Отримані результати мають вагомe теоретичне значення для подальших ботанічних, екологічних і фармакогностичних досліджень.

Ключові слова: лікарські рослини, зміни клімату, екологічні чинники впливу, систематика, біоморфологія, поширення, біотопи видів, охорона, використання, Лівобережне Полісся.

Yuriy KARPENKO

PhD (Biological Sciences), Associate Professor, Head of the Department of Ecology, Geography and Environmental Management T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (yuch2011@i.ua)

ORCID: 0000-0002-1703-8473

SCOPUS: 57220092815

Volodymyr SVERDLOV

Doctor of Philosophy in Biology, Senior Laboratory Assistant at the Department of Biology, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (vovasy8989@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-4079-0831

Svitlana POTOTSKA

PhD (Biological Sciences), Associate Professor at the Department of Biology, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (s_pototska@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3595-503X

Pavlo ARAVIN

Postgraduate Student at the Department of Ecology, Geography and Environmental Management, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (rv.pasha@gmail.com)

ORCID: 0009-0006-1917-4950

Yevhenii ASMAKOVSKYI

Postgraduate Student at the Department of Ecology, Geography and Environmental Management, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (zhekasmakovskiy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7134-0545

Tetiana IVUS

Postgraduate Student at the Department of Ecology, Geography and Environmental Management, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetman Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013 (tanya-ivus@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6993-611X

To cite this article: Karpenko Yu., Sverdlov V., Pototska S., Aravin P., Asmakovskyi Ye., Ivus T. (2025) Systematychnyy ohlyad, osoblyvosti poshyrennya ta okhorona likarskykh roslyn Livoberezhnoho Polissya Ukrayiny v umovakh zminy klimatu [Systematic review, specific features of distribution and protection of medicinal plants of the Left-bank Polissia of Ukraine in conditions of climate change]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 147–156, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-147>

SYSTEMATIC REVIEW, SPECIFIC FEATURES OF DISTRIBUTION AND PROTECTION OF MEDICINAL PLANTS OF THE LEFT-BANK POLISSIA OF UKRAINE IN CONDITIONS OF CLIMATE CHANGE

Actuality. Climate change is increasingly affecting natural ecosystems, including the flora of medicinal plants, which is an important component of biodiversity and a resource base for scientific and traditional medicine. The Left-Bank Polissia of Ukraine – a region with rich plant diversity and significant potential in the field of medicinal raw materials – is particularly vulnerable to changes due to the natural-climatic and ecological-geographical features of the territories. In this context, it is relevant to have an idea of the

current state of medicinal plants in the study region, their systematic review, features and changes in their distribution, levels of threats, protection statuses and possibilities for rational use. Such studies are the basis for forming an effective strategy for preserving the flora of Ukraine in the context of climate change and supporting the sustainable use of the natural resource potential of the territories.

Purpose of the study. The purpose of the study is to characterize the flora of medicinal plants of the Left-Bank Polissia of Ukraine in the context of modern climate change.

Material and methods. The study was conducted in the period 2015–2024 on the territory of the Left-Bank Polissia (within the Chernihiv and Novgorod-Siversky Polissia). Generally accepted methods of botanical and geobotanical research, office processing of collected and herbarium materials of the T.H. Shevchenko National University “Chernihiv Colehium”, species identification, in the compiled phytocenotic descriptions were determined: the number, the place of species in the structure of plant groups. The analysis of the syntaxonomic structure of plant groups was carried out using the Brown-Blanquet approaches in accordance with the “Prodromus of the Vegetation of Ukraine”.

Research results. The study established the species composition of medicinal plants, primarily vascular, of official and folk medicine in the territory of the Left Bank of Polissia of Ukraine, which includes 790 species, characterized their systematic structure, ecological and biological features and distribution trends. The species that are most vulnerable to climate change were identified, the main threats and risks were characterized. Data on the traditional and modern use of medicinal plants were summarized, the state of protection was given, and directions for conservation and rational use of resources in the conditions of climate change were proposed.

Conclusions. A comprehensive study of medicinal plants of the Left-Bank Polissia of Ukraine in the conditions of modern climate change allowed us to cover the species, genus and family diversity of medicinal flora (790 species, 411 genera, 119 families from 5 departments) at the regional level, determine its resource supply, systematic structure and phytocenotic localization. Among the families, the most numerous in terms of species are Asteraceae (88 species), Poaceae (52), Brassicaceae (45), Lamiaceae (41) and others, which form the core of the phytotherapeutic flora. Life forms and dominant taxa were specified, in particular, the predominance of hemicryptophytes among herbaceous species was established, as well as quantitative indicators of representatives of woody forms. The syntaxonomic analysis conducted allowed us to establish the belonging of medicinal species to seven classes of vegetation, which confirms their ecological adaptability and important role in the natural phytocenoses of the region. Against the backdrop of climate change, dual trends have been identified: expansion of the ranges of thermophilic species and degradation of hygrophilic communities due to decreased humidity and disruption of the hydrological regime. The results obtained have significant theoretical significance for further botanical, ecological, and pharmacognostic studies.

Key words: medicinal plants, climate change, ecological factors of influence, systematics, biomorphology, distribution, species biotopes, protection, use, Left-bank Polissia.

Актуальність. У сучасних умовах зміни клімату й інтенсифікації господарської діяльності питання збереження та раціонального використання фіто-різноманіття, зокрема лікарських рослин, набуває важливого та практичного значення. Флористичний склад лікарських рослин є не лише невід’ємною частиною фітобіоти України, але й важливим джерелом лікарської сировини для медичної галузі. Зростання попиту на фітопрепарати, викликане як глобальними трендами до використання натуральних засобів, так і різноспрямованим впливом на організм людини, зокрема їх здатністю нормалізувати обмінні процеси, зміцнювати імунну систему, чинити протизапальну, заспокійливу й антиоксидантну дію, зумовлює потребу в детальному вивченні природних фіторесурсів та їх біологічно активних компонентів з погляду потенційних джерел лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Лівобережне Полісся України вирізняється своєрідними природними умовами та високим рівнем флористичного різноманіття рослин, зокрема судинних, серед якого особливе місце посідає група лікарських рослин. Проте за останні десятиліття цей регіон зазнає істотних впливів унаслідок зміни клімату, трансформації гідрологічних режимів, осушення боліт, збільшення періодів посухи, що сприяє трансформації та порушенню лісових, лучних і прибережноводних екосистем. Ці чинники впливають

не лише на видовий склад лікарської флори, але й на структуру фітоценозів, поширення лікарських рослин, їх чисельність та обсяги запасів фітосировини (Andrijenko, 2006).

Окрему загрозу для лікарських малопоширених або екологічно специфічних видів становить неконтрольований їх збір, знищення екоотопів існування, зниження відтворюваності популяцій. Під регіональною охороною перебувають 34 види лікарських рослин у Чернігівській (Spysok..., 2018) та 20 видів – у Сумській областях (Andrienko & Perehrym, 2012), шість видів занесені до Червоної книги України (Сергона..., 2021). У зв’язку із цим виникає потреба не лише в охороні дикорослих видів, але й у впровадженні методів культивування найбільш цінних лікарських рослин у господарську практику для отримання екологічно чистої фітосировини та збереження існуючих природних ценопопуляцій видів, які мають охоронні статуси.

Флора лікарських рослин Лівобережного Полісся є не лише цінним природним ресурсом, але й стратегічним резервом для національної системи охорони здоров’я, фармацевтичної промисловості й адаптаційної екологічної політики в умовах глобальних змін клімату. Її збереження, вивчення та раціональне використання має стати пріоритетом як для наукових установ, так і для органів державної влади та місцевого самоврядування, на які покладено завдання

охорони біорізноманіття й розвитку раціонального природокористування.

Таким чином, вивчення сучасного стану флори лікарських рослин Лівобережного Полісся в умовах зміни клімату є актуальним як з наукового, так і з практичного погляду.

Це дасть змогу сформувати науково обґрунтовані підходи до їх збереження, використання, відновлення, що сприятиме розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі та подальшому забезпеченню біобезпеки нашої держави.

Мета дослідження – характеристика лікарських рослин Лівобережного Полісся України в контексті сучасних кліматичних змін, а саме вивчення флористичного складу, синтаксономічної структури рослинних угруповань з видами судинних лікарських рослин, аналіз особливостей, поширення, використання й екологічної пластичності в умовах змінюваних кліматичних факторів. У межах дослідження також розглядаються сучасні загрози для природних популяцій лікарських рослин, питання їх охорони та перспективи збереження на регіональному рівні. Окрему увагу приділено фармацевтичному значенню окремих видів, а також можливостям їх використання у фармацевтичній практиці, включно з оцінкою потенціалу введення в культуру та розробкою науково обґрунтованих заходів щодо раціонального використання природних фітотресурсів.

Матеріали та методи. Дослідження базується на вивченні лікарських рослин, поширених у межах Лівобережного Полісся України, зокрема на території Чернігівської та Сумської областей (Чернігівське та Новгород-Сіверське Полісся). Польові експедиційні дослідження проводилися авторами впродовж 2015–2024 рр. у різноманітних природних екосистемах регіону, а саме: лісових, лучних, болотних, заплавлених, прибережноводних і водних. Під час експедиційної роботи було закладено пробні площі для здійснення геоботанічних описів, збору гербарного матеріалу та фіксації фітоценотичної структури рослинних угруповань. Для верифікації зібраних видів використовувалися визначники та довідники рослин України, а також порівняння з гербарними зразками з колекції Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка. Назви таксонів лікарських рослин наведено за Plants of the World (Plants..., 2025).

Методологічну основу для вивчення поширеності видів лікарських рослин становили загальноприйняті ботанічні та геоботанічні методи польових досліджень, зокрема, у складених фітоценотичних описах визначалась чисельність та місце видів лікарських рослин у структурі рослинних угруповань. Аналіз синтаксономічної структури рослинних угруповань

проводився за допомогою еколого-флористичної класифікації за методом Браун-Бланке відповідно до «Продромус рослинності України» (Dubyna et al., 2019). Для дослідження фармацевтичної цінності було використано дані з Державної фармакопеї України, 2-ге видання (Dubyna Farmakopeya et al., 2018), реєстрів лікарської сировини, а також інформація, отримана за результатами опитувань фітотерапевтів і місцевого населення щодо традиційного використання лікарських рослин (Kotov et al., 2021).

Результати дослідження. Лівобережне Полісся характеризується значним видовим різноманіттям лікарських рослин, яке налічує 790 видів (табл. 1), що належать до 411 родів, 119 родин і 5 відділів, з яких близько 60 видів мають підтверджену фармакологічну цінність. Серед них 24 види включені до офіційного Державного реєстру лікарської рослинної сировини (Derzhavnyy reestr...), що свідчить про високий фітотресурсний потенціал регіону як джерела сировини. (Kotov et al., 2021, Karpenko & Sverdlov, 2023).

Таблиця 1
Кількісний розподіл видів лікарських рослин за відділами

Відділ	Кількість видів	% співвідношення
Magnoliophyta	770	97,4
Polypodiophyta	8	1,0
Equisetophyta	6	0,8
Lycopodiophyta	4	0,5
Pinophyta	2	0,3
Усього	790	100

Аналіз таксономічної структури показав, що провідні позиції серед судинних родин відділу *Magnoliophyta* займають десять найбільш широко представлених за числом видів (табл. 2).

Таблиця 2
Найбільш чисельні родини судинних лікарських рослин

Родина	Кількість видів	% співвідношення
<i>Asteraceae</i>	88	11,1
<i>Poaceae</i>	52	6,6
<i>Brassicaceae</i>	45	5,7
<i>Lamiaceae</i>	41	5,2
<i>Scrophulariaceae</i>	39	4,9
<i>Fabaceae</i>	34	4,7
<i>Caryophyllaceae</i>	33	4,2
<i>Rosaceae</i>	32	4,1
<i>Apiaceae</i>	29	3,7
<i>Ranunculaceae</i>	28	3,5

Десять провідних родин включають понад половину всіх родів (230, що дорівнює 55,96 %) та видів (424, або 53,67 %) лікарських рослин, виявлених у межах території Лівобережного Полісся.

Домінування видів родин *Asteraceae* (88 видів), *Poaceae* (52), *Brassicaceae* (45), *Lamiaceae* (41) відповідає типовому флористичному профілю Українського Полісся (Кусенко, 2016), біоценотичному складу та представленості різних екоотопів території досліджень.

У межах Лівобережного Полісся можна виділити 411 родів лікарських рослин, серед яких переважають моновидові роди (252 роди), що становить 61,31 % від загального числа, це свідчить про значну частку родів, представлених лише одним видом. Також 137 родів (33,33 %) мають у своєму складі від двох до чотирьох видів, що вказує на дещо ширшу представленість, але все ще з обмеженим видовим різноманіттям. Родів із кількістю видів у межах 5–9 значно менше – лише 105 (3,9 %), тоді як найбільш численні роди (з десятима і більше видами) є рідкісними – їх усього 6.

Серед родів лікарських рослин регіону, представлених найбільшою кількістю видів є роди *Salix* та *Veronica*, кожен із яких налічує по 12 видів (1,51 %). По 10 видів (1,27 %) виявлено у родах *Ranunculus*, *Viola* та *Rumex* (Turubara, 2010). До родів із 8 видами (1,01 %) належать *Campanula*, *Euphorbia*, *Galium* та *Trifolium*. По 7 видів (0,88 %) представлено в таких родах, як *Artemisia*, *Chenopodium*, *Juncus*, *Potamogeton* та *Verbascum*. До родів, у складі яких по 6 видів (0,76 %), належать *Equisetum*, *Geranium* і *Potentilla* решта, по 5 видів (0,63 %), мають такі роди, як *Centaurea*, *Epilobium*, *Stellaria* та *Thalictrum* (Ghrodzinskyj, 1992).

Наведене вище співвідношення свідчить про переважання родів із незначною кількістю видів, що характерно для екоотопів помірного клімату з високим ступенем фіторізноманіття. Фармацевтичне значення мають представники таких родів, як *Salix*, *Trifolium*, *Artemisia*, *Chenopodium*, *Equisetum*, *Potentilla* та ряд інших.

Біоморфологічна структура флори лікарських рослин Лівобережного Полісся (рис. 1) свідчить про значне домінування трав'янистих форм, зокрема 710 видів, що відповідає 89,88 % від загальної кількості видів. Такий розподіл є типовим для флори помірної зони, де трав'янисті рослини посідають провідне місце як за чисельністю, так і за екологічною різноманітністю пристосованості в різних екотопах (Lukash, 2008).

Деревні форми представлені набагато меншою кількістю: серед лікарських видів виявлено лише

24 деревні види, що становить 3,04 % від загального числа видів. Дещо більшу частку займають чагарники (кущі) – 39 видів (4,93 %), які, попри свою відносну чисельну незначущість, відіграють важливу роль як джерела ЛРС у традиційній фітотерапії помірного регіону.

Найменш чисельною групою є чагарники (кущики) та чагарнички (напівкущі) – 17 видів, що становить 2,15 %. Ця біоморфологічна група хоча й менш представлена, проте включає рослини (*Calluna vulgaris* (L.) Hull, *Vaccinium myrtillus* L., *Vaccinium vitis-idaea* L., *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) із цінними фармакологічними властивостями, які часто зустрічаються в специфічних умовах (мезо- або оліготрофних екотопах) (Kokhno, 2001).

Аналіз еколого-біологічної структури (життєві форми) флори лікарських рослин Лівобережного Полісся за положенням бруньок відновлення відносно поверхні субстрату свідчить про переважання гемікриптофітів. До цієї життєвої форми належить 361 вид, що становить 45,70 % від загальної кількості видів (рис. 1). Така домінантність є типовою та адаптивною для флори з пристосуванням до сезонних та циклічних кліматичних змін умов середовища шляхом розташування бруньок відновлення поблизу поверхні ґрунту, що забезпечує їх захист під час несприятливих періодів року (Karpenko, 2020; Turubara, 2010).

На другому місці за чисельністю перебувають терофіти – однорічні види, що завершують повний життєвий цикл протягом одного вегетаційного сезону, які представлені 172 видами (21,77 %) і відзначаються високою адаптивністю та пластичністю до порушень і змінних екологічних та кліматичних умов.

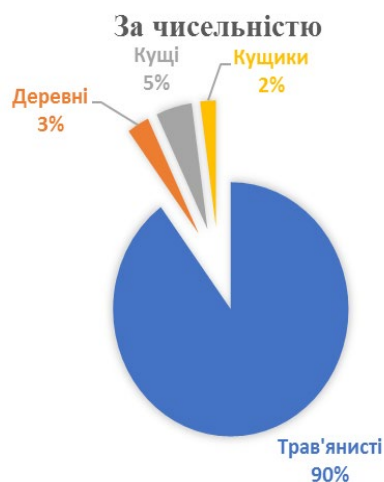


Рис. 1. Біоморфологічна структура флори лікарських рослин

Геофіти досліджуваної групи, до яких належать рослини з бруньками відновлення, зануреними в підземні органи (бульби, цибулини, кореневища), охоплюють 130 видів (16,46 %). Ця група важлива з огляду на лікарське використання саме підземних частин багатьох видів родин *Orchidaceae*, *Amaryllidaceae*.

Гідрофіти та гідатофіти як водні види або такі, що зростають у прибережних зонах водойм, налічують 45 видів (5,10 %). Їхня частка в структурі лікарській флори незначна, однак вони є джерелами цінних видів ЛРС, зокрема: як антисептики та в лікуванні захворювань сечовидільної системи (*Equisetum arvense* L., *Acorus calamus* L., *Symphytum officinale* L., *Bidens tripartita* L.).

Фанерофіти (деревні види) становлять 57 видів (7,22 %). Хамефіти – рослини з бруньками, що зимують поблизу поверхні ґрунту або дещо вище неї (переважно напівкущі), охоплюють 39 видів (4,94 %). Частка цих двох груп життєвих форм є найменшою, що відповідає загальним закономірностям флористичної структури регіону досліджень, зі значною участю екотопів трав'янистої рослинності (Minarchenko, 2002).

Загалом структура життєвих форм флори лікарських рослин регіону досліджень свідчить про високу адаптацію флори до помірно-континентального клімату та різноманітних екологічних умов, характерних для Лівобережного Полісся, насамперед до кліматичних показників, за останні десятиріччя.

Флористичний склад лікарських рослин Лівобережного Полісся України формується в тісному взаємозв'язку із синтаксономічною структурою природної рослинності, яка представлена різноманітними рослинними угрупованнями – від борів, заплавних боліт до вторинних агроценозів. Синтаксономічний розподіл лікарських рослин регіону підпорядковується зональній закономірності формування фітоценозів, а також локальними факторами (типами ґрунтів, гідрологічними режимами, освітленості, механічному складу субстрату) та ступеню антропогенного навантаження.

Відповідно до «Продромус рослинності України», досліджувана флора лікарських рослин Лівобережного Полісся інтегрована до складу угруповань, які належать до семи класів рослинності. Найбільшу чисельність лікарських видів мають фітоценози, які формуються в межах класів *Molinio-Arrhenatheretea* Tx. 1937 (лучна та заплавна рослинність), *Vaccinio-Piceetea* Br.-Bl. in Br.-Bl. et al. 1939 (хвойна лісова рослинність), *Phragmito-Magnocaricetea* Klika in Klika et Novák 1941 (болотяно-водна рослинність),

а також *Carpino-Fagetetea sylvaticae* Jakucs ex Passarge 1968 (широколистяні ліси на південних межах регіону). В межах цих класів формуються асоціації та угруповання, до складу яких входять як аборигенні лікарські види, так і синантропні або супутні компоненти із фармакологічними властивостями.

У складі лісової рослинності найбільш видові фітоценози сформовані в мезофітних змішаних лісах і болотистих екотопах. У прибережних заплавах лісах, які синтаксономічно представлені класами *Alnetea glutinosae* Br.-Bl. et Tx. ex Westhoff et al. 1946 та *Salicetea purpureae* Moor 1958, у трав'яному покриві угруповань яких часто зустрічаються *Valeriana officinalis* L., *Mentha aquatica* L., *Tussilago farfara* L., а на болотах – *Rhododendron tomentosum* Harmaja та *Acorus calamus* L., які відіграють важливу роль у підтриманні екологічної рівноваги та біорізноманіття екотопів угруповань (Karpenko & Sverdlov, 2023).

У межах угруповань соснових лісів класу *Vaccinio-Piceetea*, типових для піщаних терас Лівобережного Полісся, лікарські види тяжіють до найбільш поширених асоціацій, як-от *Cladonio-Pinetum* Juraszek 1927, *Dicrano-Pinetum* Preising et Knapp ex Oberd. 1957, *Molinio-Pinetum* Matuszkiewicz (1973) 1981, *Peucedano-Pinetum* Matuszkiewicz (1962) 1973, у трав'яному ярусі яких фіксуються зростання таких видів, як *Vaccinium myrtillus* L., *Vaccinium vitis-idaea* L., *Calluna vulgaris* (L.) Hull, *Rhododendron tomentosum* (Dubyna et al., 2019).

Ці угруповання є оліго- та мезотрофними, формуються на кислих дерново-підзолистих ґрунтах із низьким рівнем мінеральних компонентів. Рослини тут демонструють високу адаптацію до низьких показників pH, низької мінералізації субстрату, сезонного зволоження та конкурентного освітлення. У цих умовах спостерігається зменшення видового багатства, проте зростає концентрація біологічно активних речовин у фітомасі, зокрема антоціанів, флавоноїдів і дубильних речовин.

Заплавні та вологі луки, приурочені до поліських річок, мають високу екотопічну щільність і формують ценози угруповань, що належать до класу *Molinio-Arrhenatheretea*, які є найбільш насиченими лікарськими видами з різним спектром терапевтичної дії. Тут зростають *Valeriana officinalis*, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., *Angelica sylvestris* L., *Mentha longifolia* (L.) L., *Lysimachia vulgaris* L., які переважно є мезо- та гідрофітами. Екологічно ці види характеризуються високою тінньовитривалістю, значним ресурсом біомаси та вмістом ефірних олій і фенольних сполук. Заплавні луки періодично

зазнають сезонного затоплення, що сприяє збереженню вологості ґрунту й довготривалому утриманню біоактивних компонентів у кореневій масі, але в умовах сучасних кліматичних змін водопілля мають циклічний, а не постійний характер (Kharchenko, 1981).

Болотяна рослинність класу *Phragmito-Magnocaricetea* представлена угрупованнями з домінуванням у трав'яному ярусі *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud., *Carex acutiformis* Ehrh., *Typha angustifolia* L., у яких спорадично трапляються *Menyanthes trifoliata* L., *Comarum palustre* L., *Equisetum fluviatile* L., види, що мають обмежений ареал і високий медичний потенціал як джерел ЛРС. Ці угруповання є високопродуктивними, але надзвичайно вразливими до осушення, змін рівнів ґрунтових вод і евтрофікації водойм. Болотні синузії характеризуються складними кліматичними взаємодіями між компонентами, що безпосередньо впливає на метаболічну активність лікарських видів.

Особливе значення мають також рудеральні й синантропні угруповання, які утворюються на порушених територіях, зокрема покинутих агроландшафтах, узбіччях лісових і ґрунтових доріг, лісових просіках, лісосмугах. поблизу населених пунктів. Синтаксономічно вони належать до класу *Artemisietea vulgaris* Lohmeyer et al. in Tx. ex von Rochow 1951. В угрупованнях, які входять до цього класу, формуються тимчасові ценози з участю *Artemisia vulgaris* L., *Chelidonium majus* L., *Cichorium intybus* L., *Leonurus cardiaca* L., які мають широкий спектр фармакологічної дії, але зазнають значного впливу урбанізаційного пресингу, технохімічного забруднення й біотичного витіснення, що зменшує можливості їх використання та пошук підходів для агротехнологічного вирощування в умовах культури лікарських ділянок (Kusenko, 2016).

Кліматичний аналіз стану регіону досліджень свідчить про тенденції до потепління та нерівно-

мірного розподілу опадів за останні 10–15 років, а саме: фіксуються коливання та підвищення середньорічної температури, зменшення сумарної кількості опадів у літній період, відлиги в зимовий період та аномальні коливання температурних показників в осінньо-зимовий і зимово-весняний періоди.

Максимальна середньорічна температура за досліджуваний період спостерігалась у 2024 році і становила 10,2 °C, мінімальна – у 1956 та 1987 роках (5 і 3,7 °C відповідно) (Yakovenko, 2013).

Як показано на рис. 2 (поліноміальний тренд), на території дослідження за період 1946–1956 рр. тренд був негативним, температура знижувалася. З 1957 і до 1989 року середньорічні температури дещо коливалися, але за поліноміальним трендом це був відносно стабільний період. З 1990 року спостерігається позитивний тренд – 2 °C, що говорить про те, що ситуація в межах території дослідження загалом така сама, як і загальносвітова тенденція зміни температури.

Це призводить до зниження вологості ґрунтів і водного режиму, що негативно впливає на термофільні та гігрофільні види флори лікарських рослин, спричиняючи зменшення їх чисельності та поширення. Водночас унаслідок зміни кліматичних умов розширюються ареали більш стійких до посухи та змін температури видів ксерофітної групи, як-от *Origanum vulgare* L., *Thymus serpyllum* L. і *Salvia officinalis* L., що має позитивне значення для рівня стабільності біологічних і фармакологічних характеристик місцевої флори.

Проведені дослідження показали, що антропогенні чинники (осушення боліт, вирубка лісів, розорювання луків та урбаністичні тенденції) істотно впливають на стан природних популяцій лікарських рослин, особливо вразливими виявилися рідкісні види (*Platanthera bifolia* (L.) Rich., *Inula helenium* L., *Gentiana pneumonanthe* L., *Menyanthes trifoliata* L., *Dactylorhiza incarnata* (L.) Soo), які перебувають

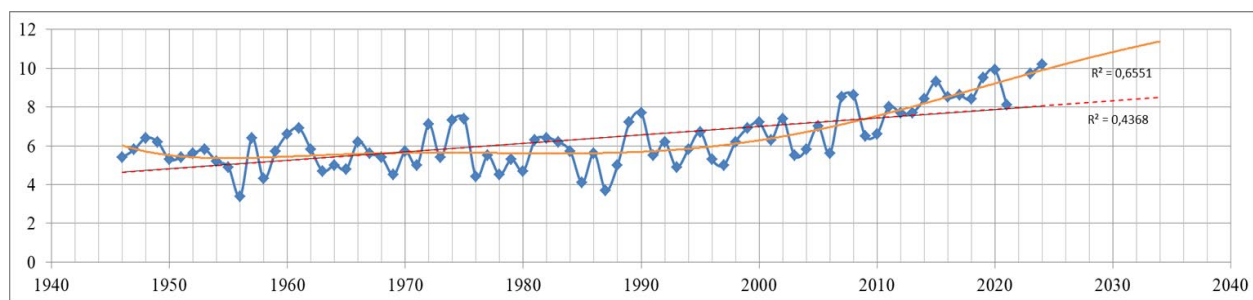


Рис. 2. Поліноміальний тренд коливання температури за період 1946–2024 рр. (за даними Чернігівського обласного центру з гідрометеорології)

під охороною. Неконтрольоване збирання лікарської рослинної сировини, яке часто відбувається без дотримання норм і регламентів, призводить до виснаження природних ресурсів, зниження відтворюваності та деградації популяцій.

Значна кількість дикорослих лікарських видів гідрофільних екоотопів мають локальне поширення популяцій та чисельність із тенденцією до зниження, а це потребує комплексних охоронних заходів, у тому числі розширення територій природно-заповідного фонду, введення контролю за заготівлею лікарської сировини, а також розвитку культури вирощування цінних лікарських рослин в агроєкосистемах (Karpenko, 2002).

Важливим інструментом моніторингу динаміки поширення та стану популяцій лікарських рослин стала інтеграція геоінформаційних систем із польовими даними. Використання супутникових знімків і моделей кліматичних змін дає змогу прогнозувати подальші трансформації ареалів лікарських видів і своєчасно виявляти зони ризику їх зникнення.

Важливою особливістю локалітетів лікарських рослин регіону Лівобережного Полісся є збереження ендемічних популяцій природних видів, здатних до саморегенерації за умови раціонального використання. Водночас для низки видів спостерігається зниження ресурсної продуктивності через деградацію природних біотопів, кліматичні зрушення та надмірне навантаження внаслідок неконтрольованих заготівель. Це стосується, зокрема, *Gentiana pneumonanthe.*, *Menyanthes trifoliata.*, *Dactylorhiza incarnata*, які мають охоронні статуси (Minarchenko, 2005).

Оцінка лікарської флори Лівобережного Полісся з погляду фармакології засвідчує, що регіон має значний потенціал не лише як джерело дикорослої фітосировини, а і як основа для створення локальних виробничих кластерів із вирощування, заготівлі, первинної обробки та переробки лікарських рослин з урахуванням природно-кліматичних умов і гідрологічно-едафічних показників агроєкосистеми.

В умовах зміни клімату спостерігаються як позитивні, так і негативні тенденції у структурі лікарської флори, а саме: підвищення середньорічних температур і подовження вегетаційного періоду сприяють проникненню теплолюбних видів з півдня і розширенню ареалів окремих лікарських рослин, але, з іншого боку, зменшення вологості, посухи, зниження рівня ґрунтових вод і порушення гідрологічних режимів заплав та боліт негативно впливають на гідрофільні й екологічно вузькоареальні види. З огляду на вищезазначене необхідним є створення регіональних фіторесурсних програм із раціонального використання й охорони лікарських рослин Лівобережного Полісся України,

які мають охоплювати постійну інвентаризацію природно-ресурсного потенціалу, визначення допустимих обсягів заготівлі, введення в культуру перспективних видів, розвиток сировинної інфраструктури та впровадження фітомоніторингових систем.

Висновки. Комплексне дослідження лікарських рослин Лівобережного Полісся України в умовах сучасних кліматичних змін дало змогу на регіональному рівні охопити видове, родове та родинне різноманіття лікарської флори (790 видів, 411 родів, 119 родин із 5 відділів), визначити її ресурсне забезпечення, систематичну структуру та фітоценотичну приуроченість. Серед родин за кількістю видів переважають *Asteraceae* (88 видів), *Poaceae* (52), *Brassicaceae* (45), *Lamiaceae* (41) та інші, що формують ядро фітотерапевтичної флори.

Уточнено життєві форми та домінуючі таксони, а саме встановлено переважання гемікриптофітів серед трав'янистих видів, а також кількісні показники представників деревних форм. Проведений синтаксономічний аналіз дав змогу встановити належність лікарських видів (видів лікарських рослин) до семи класів рослинності, що підтверджує їх екологічну адаптованість і важливу роль у природних фітоценозах регіону. На тлі кліматичних змін виявлено подвійні тенденції: розширення ареалів теплолюбних видів і деградацію гідрофільних угруповань унаслідок зниження вологості та порушення гідрологічного режиму. Отримані результати мають вагомое теоретичне значення для подальших ботанічних, екологічних і фармакогностичних досліджень.

Під регіональною охороною перебувають 34 види лікарських рослин у Чернігівській та 20 видів у Сумській областях, 6 видів занесені до Червоної книги України, 24 види включені до офіційного Державного реєстру лікарської рослинної сировини. Практична значущість дослідження полягає в обґрунтуванні необхідності створення регіональних програм з охорони та раціонального використання лікарських ресурсів, розвитку фітомоніторингу, сировинної бази та залучення громад до органічного вирощування цінних видів у межах Чернігівського і Новгород-Сіверського Полісся.

Актуальним також є залучення місцевих територіальних громад до проєктів з вирощування лікарських рослин на невеликих площах фермерських господарств або присадибних ділянок у системі органічного землеробства, що дасть змогу зменшити тиск на природні популяції та локалітети ресурсно важливих видів, а також сприятиме економічному та сталому розвитку територій України, а саме в межах Чернігівського та Новгород-Сіверського Полісся.

ЛІТЕРАТУРА

- Plants of the World Online | Kew Science. Plants of the World Online. URL: <https://powo.science.kew.org/> (date of access: 09.03.2024).
- Андрієнко Т. М., Перегрим М. М. Офіційні переліки регіонально рідкісних рослин адміністративних територій України (довідкове видання). Київ : Альтерпрес, 2012. 148 с.
- Державний реєстр лікарських засобів України. *Державний реєстр лікарських засобів України*. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 21.04.2025).
- Державна фармакопея України. 2-ге вид. Доповнення 3. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
- Дубина Д. В., Дзюба Т. П., Ємельянова С. М. та ін. Продромус рослинності України. Київ : Наукова думка, 2019. 783 с.
- Карпенко Ю. О. Лікарські рослини офіційної медицини як компоненти флори судинних рослин Мезинського НПП. *Історико-археологічний та природно-екологічний потенціал Мезинської округи: минуле, сучасне та перспективи розбудови* : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 55-й річниці заснування Мезинського археологічного науково-дослідного музею та 90-літтю від дня народження відомого краєзнавця і археолога, засновника Мезинського музею В. Є. Куриленка (Чернігів – Мезин, 15–16 жовтня 2020 р.). Чернігів, 2020. С. 30–33.
- Карпенко Ю. О. Сverdlov V. O. Лікарські рослини території регіонального ландшафтного парку «Ялівщина». *Лікарські рослини: традиції та перспективи досліджень* : зб. матеріалів VI Міжнародної наукової конференції (Березоточа, 25 березня 2023 року). Лубни : ВКФ «Інтер Парк», 2023. С. 39–42.
- Котов А. Г., Котова Е. Е., Соколова О. О. Атлас ілюстрацій до методів ідентифікації лікарської рослинної сировини в національних монографіях ДФУ. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 256 с.
- Кохно М. А. Каталог дендрофлори України. Київ : Фітосоціоцентр, 2001. 72 с.
- Кущенко Н. І. Перспективи селекційних досліджень лікарських та ефіроолійних рослин в Україні. *Агроекологічний журнал*. 2016. № 2. С. 85–92.
- Лікарські рослини / ред. А. М. Гродзінський. Київ : Укр. енциклопедія, 1992. 544 с.
- Лікарські рослини і їх застосування / ред. М. С. Харченко, А. М. Карамішев, В. І. Сила, Л. Й. Володарський. Київ : Здоров'я, 1981. 232 с.
- Лукаш О. В. Флора судинних рослин Східного Полісся: історія дослідження, конспект. Київ : Фітосоціоцентр, 2008. 436 с.
- Мінарченко В. М. Атлас лікарських рослин України (хорологія, ресурси та охорона). Київ : Фітосоціоцентр, 2002. 172 с.
- Мінарченко В. М. Лікарські судинні рослини України (медичне та ресурсне значення). Київ : Фітосоціоцентр, 2005. 324 с.
- Природно-заповідний фонд Чернігівської області / заг. ред. Ю. О. Карпенка. Чернігів, 2002. 240 с.
- Список регіонально рідкісних видів рослин Чернігівської області. Чернігівська обласна рада. URL: https://chor.gov.ua/images/Razdely/Norm_docum/Rishennia/7_sklykannia/12_sesiya/Dodatok_32.pdf (дата звернення 24.04.2025).
- Турубара О. В. Лікарські рослини Лівобережного Полісся: стан ресурсів, перспективи використання і охорона : автореф. дис. ... канд. біолог. наук: 03.00.05. Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова. Київ, 2010. 22 с.
- Червона книга України. Всі рослини Червоної книги України. *Червона книга України*. URL: <https://redbook-ua.org/plants/region> (дата звернення: 10.04.2025).
- Фіторізноманіття Українського Полісся та його охорона. / заг. ред. Т. Л. Андрієнко. Київ : Фітосоціоцентр, 2006. 316 с.
- Яковенко О. І. Загальні тенденції зміни клімату Чернігівського Полісся. *Сучасні проблеми природничих наук та методики викладання* : матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Ніжин, 24–25 жовт. 2013 р.). 2013. С. 144–145.

REFERENCES

- Plants of the World Online | Kew Science (2025). Retrieved from: <https://powo.science.kew.org>.
- Andriienko, T.M., & Perehrym, M.M. (2012). Ofitsiini pereliky rehionalno ridkisnykh roslin administratyvnykh terytorii Ukrainy (dovidkove vydannia) [Official lists of regionally rare plants of administrative territories of Ukraine (reference edition)]. Kyiv: Alterpres. 148 [in Ukrainian].
- Derzhavnyy reyestr likarskykh zasobiv Ukrayiny [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. State Register of Medicinal Products of Ukraine. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
- Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* (2-he vyd.) (2018) [State Pharmacopoeia of Ukraine (2nd ed.)]. Derzhavne pidpryyemstvo "Ukrayinskyi naukovyyi farmakopeyny tsestr yakosti likarskykh zasobiv". 416 [in Ukrainian].
- Dubyna, D.V., Dzjuba, T.P., & Jemeljanova, S.M. (2019). Prodromus roslinnosti Ukrayiny [Prodromus of the vegetation of Ukraine]. Kyiv: Naukova dumka. 783 [in Ukrainian].
- Karpenko, Ju.O. (2020). Likarsjki roslyny oficijnoji medycyny jak komponenty flory sudynnykh roslin Mezynsjkogho NPP [Medicinal plants of official medicine as components of the vascular plant flora of the Mezynsky National Park]. *Istoryko-arkheologichnyj ta pryrodno-ekologichnyj potencial Mezynsjkoji okrughy: mynule, suchasne ta perspektivy rozbudovy*. Chernighiv. 30–33 [in Ukrainian].
- Karpenko, Ju.O., & Sverdlov, V.O. (2023). Likarsjki roslyny terytoriji rehionaljnogho landshaftnogho parku "Yalivshchyna" [Medicinal plants of the territory of the regional landscape park "Yalivshchyna"]. *Likarsjki roslyny: tradyciji ta perspektivy doslidzhenj*. Lubny: VKF "Inter Park". 39–42 [in Ukrainian].
- Kotov, A.H., Kotova, E.E., & Sokolova, O.O. (2021). Atlas iliustratsii do metodiv identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny v natsionalnykh monohrafiakh DFU [Atlas of illustrations for methods of identification of medicinal plant raw materials in national monographs of the State Federal University of Ukraine]. Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo "Ukrayinskyi naukovyyi farmakopeyny tsestr yakosti likarskykh zasobiv". 256 [in Ukrainian].

- Kokhno, M.A. (2001). Katalogh dendroflory Ukrainy [Catalogue of Dendroflora of Ukraine]. Kyiv: Fitosociocentr. 72 [in Ukrainian].
- Kucenko, N.I. (2016). Perspektyvy selekciynykh doslidzhenj likarsjkykh ta efiroolijnykh roslyn v Ukraini [Prospects for breeding research of medicinal and essential oil plants in Ukraine]. *Aghroekologichnyj zhurnal*, 2, 85–92 [in Ukrainian].
- Ghrodzinskyj, A.M. (red.). (1992). Likarsjki roslyny [Medicinal plants]. Kyiv: Ukr. Encyklopedija. 544 [in Ukrainian].
- Kharchenko, M.S., Karamyshev, A.M., Syl, V.I., & Volodarskyj L.J. (red.) (1981). Likarsjki roslyny i jikh zastosuvannja [Medicinal plants and their applications]. Kyiv: Zdorovja. 232 [in Ukrainian].
- Lukash, O.V. (2008). Flora sudynnykh roslyn Skhidnogho Polissja: istorija doslidzhennja, konspekt [Flora of vascular plants of Eastern Polissia: history of investigation, checklist]. Kyiv: Phytosociocentr. 1, 436 [in Ukrainian].
- Minarchenko, V.M. (2002). Atlas likarsjkykh roslyn Ukrainy (khorologhija, resursy ta okhrona) [Atlas of medicinal plants of Ukraine (horology, resources and protection)]. Kyiv: Fitosociocentr. 172 [in Ukrainian].
- Minarchenko, V.M. (2005). Likarsjki sudynni roslyny Ukrainy (medychne ta resursne znachennja) [Medicinal vascular plants of Ukraine (medical and resource value)]. Kyiv: Fitosociocentr. 324 [in Ukrainian].
- Karpenko, Ju.O. (red.). (2002). Pryrodno-zapovidnyj fond Chernihivskoj oblasti [Nature Reserve Fund of Chernihiv Region]. Chernihiv. 240 [in Ukrainian].
- Spysok rehionalno ridkisnykh vydiv roslyn Chernihivskoi oblasti. Chernihivska oblasna rada (2018). [List of regionally rare plant species of Chernihiv region. Chernihiv Regional Council]. Retrieved from: https://chor.gov.ua/images/Razdely/Norm_docum/Rishennia/7_skykannia/12_sesiya/Dodatok_32.pdf [in Ukrainian].
- Kharchenko, M.S. (1971). Likarsjki roslyny i jikh zastosuvannja v narodnij medycyni [Medicinal plants and their application in folk medicine]. Kyiv: Zdorovja. 335 [in Ukrainian].
- Turubara, O.V. (2010). Likarsjki roslyny Livoberezhnogho Polissja: stan resursiv, perspektyvy vykorystannja i okhrona [Medicinal plants of the Left Bank of Polissia: state of resources, prospects for use and protection]. *Extended abstract of candidate's thesis. Nacionalnyj pedagogichnyj universytet imeni M.P. Draghomanova*. 22 [in Ukrainian].
- Andrijenko, T.L. (red.). (2006). Fitoriznomanittja Ukrajinsjkoj Polissia ta jogho okhrona [Phytodiversity of Ukrainian Polissia and its protection]. Kyiv: Fitosociocentr. 316 [in Ukrainian].
- Chervona knyha Ukrainy. Vsi roslyny Chervonoi knyhy Ukrainy (2021) [Red Book of Ukraine. All plants of the Red Book of Ukraine]. *Chervona knyha Ukrainy*. Retrieved from: <https://redbook-ua.org/plants/region>.
- Yakovenko, O.I. (2013). Zahalni tendentsiyi zminy klimatu Chernihivskoho Polissia [General trends in climate change in Chernihiv Polissia]. *Suchasni problemy pryrodnychych nauk ta metodyky vykladannya*. Nizhyn. 144–145 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 04.04.2025

Стаття прийнята до друку 09.08.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Карпенко Ю. О. – ідея, ідея дослідження, побудова алгоритму статті, складання тексту, корегування статті;

Свердлов В. О. – аналіз кліматичних змін, збір та аналіз літератури, резюме;

Потоцька С. О. – пошук інформації, корегування статті, висновки;

Аравін П. А. – аналіз деревних флори, підбір та аналіз літератури, опис лікарських ресурсів;

Асмаковський Є. В. – опис лісової та лучної рослинності, підбір та аналіз літератури;

Івусь Т. І. – опис болотяної рослинності, переклад.

Електронна адреса для листування з авторами:

vovasy8989@ukr.net

UDC 615.322:582.736.3:574.24

Oleksandr TKACHUK

Doctor of Agricultural Sciences, Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008 (tkachukop@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-0647-6662

SCOPUS: 57312378600

Serhii RAZANOV

Doctor of Agricultural Sciences, Professor at the Department of Forestry and Horticulture, Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008; Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (razanovsergej65@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4883-2696

SCOPUS: 57311742800

Oleg MANDRYK

Doctor of Technical Sciences, Professor at the Department of Ecology, Ivano-Frankivsk National Technical University of Oil and Gas, Karpatska Street, 15, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76009 (mandryk68@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2689-7165

SCOPUS: 55886305000

Oleh BAKHMAT

Doctor of Agricultural Sciences, Professor at the Department of Ecology and General Biological Subjects, Higher Educational Institution "Podillia State University", Shevchenko Street, 12, Kamianets-Podilskyi, Ukraine, 32316 (gerbah@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-8015-1567

SCOPUS: 57222045155

Ulyana NEDILSKA

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Ecology and General Biological Subjects, Higher Educational Institution "Podillia State University", Shevchenko Street, 12, Kamianets-Podilskyi, Ukraine, 32316 (nedilska13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7427-0087

SCOPUS: 58001750300

Vitalii STEPANCHENKO

Candidate of Agricultural Sciences, Assistant at the Department of Horticulture and Viticulture, Higher Educational Institution "Podillia State University", Shevchenko Street, 12, Kamianets-Podilskyi, Ukraine, 32316 (StepanchenkoV@i.ua)

ORCID: 0000-0002-8619-9748

SCOPUS: 57222043226

Natalia PANAS

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Sustainable Natural Resources Management and Environmental Protection, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (panas_natali@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3737-6338

Serhii PAVKOVYCH

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor at the Department of Fundamentals of Animal Husbandry named after Hnat Zapadniuk, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (pavkovych.s@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0844-3071

SCOPUS: 59344064100

Iryna MAZURAK

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor at the Department of Technology in Crop Production, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (foremnaira@ukr.net)

ORCID: 0009-0006-2838-5282

Alla RAZANOVA

PhD (Environmental studies), Senior Lecturer at the Department of Forestry and Horticulture, Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Street, 3, Vinnytsia, Ukraine, 21008; Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, Pekarska Street, 50, Lviv, Ukraine, 79010 (razanovaalla68@gmail.com)

SCOPUS: 58572698100

To cite this article: Tkachuk O., Razanov S., Mandryk O., Bakhmat O., Nedilska U., Stepanchenko V., Panas N., Pavkovych S., Mazurak I., Razanova A. (2025). Biologichni osoblyvosti rozvytku *Melilotus officinalis* (L.) Pall. ta ekolohichna bezpeka likarskoi roslynnoi syrovyny [Biological Characteristics of *Melilotus officinalis* (L.) Pall. Development and Environmental Safety of Medicinal Plant Raw Material]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 157–166, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-157>

BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *MELILOTUS OFFICINALIS* (L.) PALL. DEVELOPMENT AND ENVIRONMENTAL SAFETY OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL

Actuality. Growing interest in phytotherapy and the use of plant-derived preparations in modern medicine has made it essential to examine the biological development of yellow sweet clover (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.), one of the most widespread medicinal species in the temperate zone. As demand for herbal raw materials rises, so does concern over their environmental safety – particularly the ability of plants to accumulate heavy metals from soil. Insufficient knowledge of *M. officinalis* ecology and physiology can result in poor yields of high-quality raw material and in the build-up of toxic elements.

Aim of the study. To characterise the growth and developmental traits of *M. officinalis* and to quantify the accumulation of heavy metals in its leaf biomass.

Material and methods. Field trials were conducted on grey podzolic medium-loam soils at the Agronomichne Research Farm (Vinnytsia National Agrarian University, Ukraine). The low-coumarin cultivar Luhansk of *M. officinalis* was sown. Phenological stages were recorded according to a standard protocol, and plant height was measured on ten permanently marked individuals. Concentrations of Pb, Cd, Cu and Zn in the leaf mass were determined in a certified analytical laboratory. Heavy metal accumulation coefficients were calculated as the ratio of each metal's concentration in plant tissue to its content in the mobile fraction of the soil.

Research results. Full emergence of *M. officinalis* was recorded on day 11, when the sum of active temperatures reached 179 °C and the mean daily air temperature was 17,3 °C. In the sowing year, the crop did not enter budding or flowering stages, following a winter-annual growth pattern and producing aerial biomass up to 130 cm in height. In the second year of vegetation, budding occurred after 87 days and flowering after 93 days, with plants attaining a height of 174 cm. Following biomass harvest, the plants senesced. Heavy-metal analysis revealed that only lead exceeded the maximum permissible concentration by 16,7%. Accumulation coefficients rose with plant age: Pb by 35,3%, Cu by 5,4%, and Zn by 52,8%.

Conclusion. *M. officinalis* exhibits a two-year developmental cycle, achieving peak biomass in the second vegetation year. Under early spring, non-cover sowing, the species behaves as a winter-type crop. The plant selectively accumulates heavy metals, with the highest coefficients observed for Zn and the lowest for Cd and Pb – an aspect that must be considered when using the species as medicinal raw material.

Key words: yellow sweet clover, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., medicinal raw material, heavy metals, accumulation coefficient, Pb, Cd, Cu, Zn.

Олександр ТКАЧУК

доктор сільськогосподарських наук, професор кафедри екології та охорони навколишнього середовища, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008 (tkachukor@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-0647-6662

SCOPUS: 57312378600

Сергій РАЗАНОВ

доктор сільськогосподарських наук, професор кафедри лісового та садово-паркового господарства, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008; Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (razanovsergej65@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4883-2696

SCOPUS: 57311742800

Олег МАНДРИК

доктор технічних наук, професор кафедри екології, Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу, вул. Карпатська, 15, м. Івано-Франківськ, Україна, 76009 (mandryk68@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2689-7165

SCOPUS: 55886305000

Олег БАХМАТ

доктор сільськогосподарських наук, професор кафедри екології і загальнобіологічних дисциплін, Подільський державний університет, вул. Шевченка, 12, м. Кам'янець-Подільський, Україна, 32316 (gerbah@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-8015-1567

SCOPUS: 57222045155

Уляна НЕДІЛЬСЬКА

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, завідувач кафедри екології і загальнобіологічних дисциплін, Подільський державний університет, вул. Шевченка, 12, м. Кам'янець-Подільський, Україна, 32316 (nedilska13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7427-0087

SCOPUS: 58001750300

Віталій СТЕПАНЧЕНКО

кандидат сільськогосподарських наук, асистент кафедри садівництва і виноградарства, Подільський державний університет, вул. Шевченка, 12, м. Кам'янець-Подільський, Україна, 32316 (StepanchenkoV@i.ua)

ORCID: 0000-0002-8619-9748

SCOPUS: 57222043226

Наталія ПАНАС

кандидат біологічних наук, доцент кафедри сталого природокористування та захисту довкілля, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (panas_natali@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3737-6338

Сергій ПАВКОВИЧ

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри основ тваринництва імені Гната Западнюка, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (pavkovych.s@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0844-3071

SCOPUS: 59344064100

Ірина МАЗУРАК

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри технологій у рослинництві, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (foremnaira@ukr.net)

ORCID: 0009-0006-2838-5282

Алла РАЗАНОВА

доктор філософії з екології, старший викладач кафедри лісового та садово-паркового господарства, Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008; Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010 (razanovaalla68@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3546-3692

SCOPUS: 58572698100

Бібліографічний опис статті: Ткачук О., Разанов С., Мандрик О., Бахмат О., Недільська У., Степанченко В., Панас Н., Павкович С., Мазурак І., Разанова А. (2025). Біологічні особливості розвитку *Melilotus officinalis* (L.) Pall. та екологічна безпека лікарської рослинної сировини. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 157–166, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-157>

БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ *MELILOTUS OFFICINALIS* (L.) PALL. ТА ЕКОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Актуальність. Зростання інтересу до фітотерапії та використання рослинних препаратів у сучасній медицині зумовлює необхідність комплексного дослідження біологічних особливостей розвитку буркуну жовтого (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) – однієї з найбільш поширених лікарських рослин помірного кліматичного поясу. Разом зі зростанням попиту на лікарську рослинну сировину актуальною стає проблема її екологічної безпеки, зокрема, здатність рослин накопичувати важкі

метали із ґрунту. Відсутність знань про культуру *M. officinalis* може призвести до отримання замалої кількості якісної лікарської сировини та накопичення токсичних речовин.

Мета дослідження – вивчити біологічні особливості росту й розвитку рослин *M. officinalis* та інтенсивність накопичення в його листовій масі важких металів.

Матеріал і методи. Польові дослідження проводили на сірих опідзолених середньосуглинкових ґрунтах Науково-дослідного господарства «Агрономічне» Вінницького національного аграрного університету. Висівали сорт *M. officinalis* Луганський малокумариновий. Проводили фенологічні спостереження за рослинами згідно з методикою, визначали висоту рослин на десяти постійних рослинах. Вміст важких металів (Pb, Cd, Cu та Zn) у листовій масі визначали в сертифікованій лабораторії. Розраховували коефіцієнт накопичення важких металів як відношення їх вмісту в рослинах до вмісту рухомих форм у ґрунті.

Результати дослідження. Повні сходи *M. officinalis* з'явилися на 11-ту добу, за накопичення суми активних температур 179 °C і середньодобової температури 17,3 °C. У рік сівки рослини не досягають фаз бутонізації та цвітіння, розвиваючись за озимим типом з інтенсивним надземним ростом до 130 см. На другий рік вегетації фаза бутонізації настає за 87 діб, цвітіння – за 93 доби, з висотою рослин 174 см. Після збирання сировини рослини відмирають. Аналіз важких металів показав перевищення ГДК лише для Pb на 16,7%. Коефіцієнти накопичення зростають з віком рослин: для Pb – на 35,3%, Cu – на 5,4%, Zn – на 52,8%.

Висновок. Встановлено дворічний цикл розвитку *M. officinalis* з максимальною продуктивністю на другий рік вегетації. За безпокривної ранньовесняної сівки культура розвивається за озимим типом. Рослина проявляє здатність до селективного накопичення різних важких металів, що має враховуватися під час використання її як лікарської сировини. Найвищі коефіцієнти накопичення характерні для Zn, найнижчі – для Cd та Pb.

Ключові слова: буркун жовтий, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., лікарська сировина, важкі метали, коефіцієнт накопичення, Pb, Cd, Cu, Zn.

Introduction. Actuality. Yellow sweet clover (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) belongs to the legume family (Fabaceae) and is one of the most widespread medicinal plants in the temperate climate zone (Cornara et al., 2016; Doletska et al., 2023). The growing interest in phytotherapy and the use of herbal preparations in modern medicine necessitates a comprehensive study of the biological characteristics of this valuable medicinal species.

The phytochemical profile of *M. officinalis* is distinguished by a high concentration of biologically active compounds, foremost among which are coumarins – specifically coumarin and dicoumarol (Liu et al., 2018). In addition, the plant contains flavonoids (quercetin, kaempferol, rutin), saponins, tannins, essential oils, and ascorbic acid (Ilhan et al., 2020). This diverse ensemble of constituents underpins the broad pharmacological potential of *M. officinalis* (Yildiz et al., 2024).

Therapeutically, *M. officinalis* exhibits pronounced antimicrobial, antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, neuroprotective, sedative, spasmolytic, and hypotensive activities (Horváth et al., 2021). Preparations based on this species are traditionally employed to manage chronic venous insufficiency and varicose veins and to enhance microcirculation, owing to the anticoagulant properties of its coumarins (Sun et al., 2020). Contemporary studies further corroborate the efficacy of *M. officinalis* extracts against various cancers (particularly prostate cancer) attributed to newly identified benzoic-acid derivatives (Liu et al., 2018; Parvizpour et al., 2021).

In traditional medicine across various countries, *M. officinalis* is used as an anticonvulsant, analgesic, and expectorant (Ilhan et al., 2020). In modern pharmaceutical industries, dicoumarol – a naturally occurring com-

pound derived from certain plants, including *M. officinalis* – is widely utilized in the production of anticoagulant medications (Ge et al., 2024). Advances in metabolomic research have also identified key bioactive substances, such as oleamide, palmitic acid, and stearic acid, among other valuable metabolites, that significantly influence physiological processes in the human body (Sun et al., 2020; Horváth et al., 2021).

The aerial parts of *M. officinalis* are harvested during the flowering stage for medicinal purposes. The primary raw material consists of the plant's upper shoots (Horváth et al., 2021), although lateral branches may also be cut. The optimal segment for collection includes the top 30 cm of the stems. After cutting, the plant material should be carefully sorted and dried in a well-ventilated area away from direct sunlight or using a mechanical dryer. When using artificial drying methods, stems are typically processed at 40 °C until fully dried. The dried plant mass is then threshed to remove coarse stems. The finished herbal material can be stored for up to two years. It is essential to remove thick stem sections from fresh cuttings, as they contain minimal concentrations of beneficial compounds.

Along with the increasing demand for medicinal plant raw materials, the issue of their environmental safety is becoming increasingly relevant. Of particular concern is the ability of plants to accumulate heavy metals from the soil, which can lead to contamination of the final products (Glavač et al., 2017; Santos et al., 2018; Guo et al., 2023). Research has demonstrated that medicinal plants are capable of accumulating significant amounts of cadmium, zinc, cobalt, manganese, nickel, and lead in concentrations that exceed normal levels by several times (Yao et al., 2019).

The contamination of medicinal plant raw materials with heavy metals is especially pressing in light of the deteriorating environmental conditions and the growing anthropogenic pressure on ecosystems (Asgari Lajayer et al., 2017; Razanov et al., 2020). The accumulation of toxic elements in medicinal plants not only reduces their therapeutic efficacy but also poses a potential threat to human health due to their possible entry into the food chain (Hlihor et al., 2022). Phytoremediation, as an environmentally sound and cost-effective technology, employs plants to remove, degrade, or detoxify hazardous metals (Snitynskyi et al., 2024; Razanov et al., 2024).

Moreover, changes in climatic conditions and anthropogenic impacts on natural ecosystems may affect the biological development characteristics of medicinal plants, including *M. officinalis*, necessitating a detailed study of the plant's adaptive mechanisms and the optimization of its cultivation technologies (Tkachuk et al., 2025). The composition of bioactive compounds in *M. officinalis* can also vary under the influence of fertilizer application, highlighting the need for scientifically grounded approaches to its agricultural production (Doletska et al., 2023).

The growing interest in medicinal plants, particularly *M. officinalis*, has led to an expansion of its cultivated area in agricultural lands. However, a lack of comprehensive knowledge about this crop may result in insufficient yields of leaf-based medicinal raw material and the accumulation of toxic substances. Therefore, a comprehensive study of the biological development characteristics of *M. officinalis* in conjunction with environmental safety concerns is of utmost relevance and significance for the advancement of modern pharmacy and public health protection.

The aim of the study. This study aimed to investigate the biological characteristics of growth and development in *M. officinalis* and to assess the intensity of heavy metal accumulation in its leaf biomass.

Materials and research methods. Field experiments were conducted on grey podzolic medium loamy soils at the Ahronomichne Research Farm of Vinnytsia National Agrarian University. The sown variety was *M. officinalis* Luhanskyi malokumarynovyi (low-coumarin).

Observations focused on the germination and growth features of *M. officinalis* and the prevalence of harmful organisms in its crops. Phenological observations were carried out in accordance with the "Research Methodology" (Razanov et al., 2020). The number of plants entering each growth phase was counted in two consecutive replications of 10 plants each, with the results expressed as a percentage. The onset of a phase was defined as when 10% of plants exhibited changes, and the full

phase was marked by 75% of plants reaching it. Visual assessments of *M. officinalis* conditions were performed by monitoring key stages of plant development.

The height of the plants was measured on ten fixed plants using a measuring tape. Air temperature data were provided by the Vinnytsia Regional Hydrometeorological Center. The content of heavy metals (Pb, Cd, Cu, Zn) in the leaf biomass of *M. officinalis* was determined at the certified Scientific Analytical Agrochemical Laboratory of the Educational and Scientific Institute of Agrotechnologies and Environmental Management at Vinnytsia National Agrarian University. The accumulation coefficient of heavy metals in the leaf biomass of *M. officinalis* was calculated as the ratio of the heavy metal content in the plants to the content of mobile forms of heavy metals in the soil.

Research results and their discussion. Germination of *M. officinalis* began on the 7th day after sowing, when the mean daily air temperature was 16 °C and the accumulated growing degree days (GDD) reached 112 °C. Full emergence was recorded on the 11th day, at a cumulative total of 179 °C and a mean daily temperature of 17,3 °C (table 1). At this stage, the plants formed their first simple leaf. The crop stand showed initial infestations of the *Sitona lineatus* Germ. and weed contamination by *Setaria glauca* L.

The first trifoliate leaf appeared on day 21 after sowing, when the accumulated growing degree days (GDD) reached 365 °C. The third trifoliate leaf formed on day 24, at a cumulative total of 421 °C.

Branching began once six leaves had developed, on day 35 after sowing, with an accumulated heat sum of 612 °C. A notable morphological feature is that the lateral branches emerge at right angles to the main stem.

During the sowing year, *M. officinalis* does not reach budding or flowering; instead, it follows a winter-annual growth pattern. The absence of reproductive stages is offset by vigorous aerial biomass production – typical for spring-sown, non-cover crops.

After mowing, regrowth commenced 4–8 days later (depending on soil moisture) when the heat sum reached 166 °C. New shoots arose from buds located on the remaining stubble, but initial growth was slow because the emerging leaves were small and elongation minimal.

Overall, the growth of *M. officinalis* in the first year can be divided into three distinct periods, each characterised by a different rate of height increase (table 2).

In the year of sowing, the growth of *Melilotus officinalis* follows three distinct phases. During the initial stage (0–30 days after sowing), plant height increases slowly, with an average daily increment of about 0,2 cm, reaching a maximum of approximately 5 cm. At this stage, the

Table 1

Progression of growth-and-development phases and accumulated growing degree days (GDD) of *M. officinalis* in the year of sowing

Indicator	Growth and Development Phases									
	Start of emergence	Full emergence	1st trifoliate leaf	3rd trifoliate leaf	Branching	Budding	Onset of flowering	Start of regrowth	Onset of flowering (2nd cut)	Onset of flowering (3rd cut)
Days after sowing to reach phase	7	11	21	24	35	–	–	8	–	–
Accumulated GDD, °C	112	179	365	421	612	–	–	166	–	–

Dash (–) indicates that the phase was not reached during the observation period.

Table 2

Dynamics of *M. officinalis* plant height during the sowing year

	Plant height, cm (days after sowing)												
Days after sowing	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Plant height, cm	3	5	26	42	95	118	130/*	20	20	27	62	69	69/*

Note: An asterisk () indicates that mowing of the aerial biomass took place.

Table 3.

Timing of growth and development phases and accumulated growing degree days (GDD) for *M. officinalis* in the second vegetation year

Indicator	Days to reach the growth-and-development phase				
	Start of spring regrowth	Tillering	Branching	Budding	Onset of flowering
Days to reach phase	12,03	37	42	87	93
Accumulated GDD, °C	5,0*	275	343	1 119	1 201

*Note: 5,0 °C is the mean daily air temperature at the onset of regrowth.

plants are highly vulnerable to weed competition because their above-ground biomass is still poorly developed.

The second phase, marked by intensive growth (30–60 days), shows a sharp rise in daily increments – to roughly 3,0 cm per day, five to six times higher than in the initial period. By day 60, plant height reaches about 95 cm. In the subsequent phase (60–80 days), growth slows: the average daily increment decreases to around 1,2 cm. This deceleration reflects a delay in the transition to generative stages (budding and flowering) which is typical of a winter-annual growth habit under spring, non-cover sowing conditions.

When *M. officinalis* is mown 80 days after sowing at a height of 130 cm, vegetative regrowth begins about 30 days later, initiated by the unfolding of leaves from buds left on the remaining stubble. With a cutting height of 20 cm, four viable buds remain at different levels: the lowest 1 cm above the soil surface, the others positioned 3, 5, and 8 cm higher, respectively.

Regrowth is uneven: plants along plot margins (within ≈ 1 m of the edge) recover more vigorously because of increased light availability. Only 35–40 days after mowing does growth accelerate markedly, and by 60 days plants reach 69 cm. During this second cut, the mean daily height increment is about 1,15 cm. A third cut is not formed. Plants that were not mown in the first cut begin to desiccate in early August (approximately 110 days after sowing) without ever entering the budding or flowering stages.

Spring regrowth of *Melilotus officinalis* typically begins around March 12, when the average daily temperature reaches 5,0 °C (table 3). The plants exhibit high frost resistance: ground-level frosts down to – 6 °C in early April cause no damage, and even frosts of –2 °C in early May do not harm the plants.

Thirty-seven days after the onset of spring regrowth, the formation of shoots (stem elongation) was observed in the plants. This phase occurred on April 18–19, according

to the calendar, when the average daily air temperature reached 9,3–10,0 °C and the accumulated active temperatures totaled 275 °C. The branching phase, characterized by the emergence of lateral branches on the central shoot, occurred 42 days after the beginning of spring regrowth (April 23). The bud formation phase was recorded 87 days after regrowth commenced (June 7), and the flowering phase began on the 93rd day (June 13), when the sum of active temperatures reached 1 201 °C.

A noteworthy feature is that the onset of tillering (marking the start of rapid vegetative growth) is governed less by the cumulative heat sum than by the attainment of an average daily air temperature of 9,0–10,0 °C. From the budding stage onward, plant development slows markedly. After the first-cut harvest in the second vegetation year, *M. officinalis* plants senesce and do not regrow, which is a characteristic biological trait of this species.

Because the mean daily temperature at the beginning of spring regrowth was only 5,0 °C and did not rise above 8,0 °C for the following 30–40 days, growth intensity during this period remained low (table 4).

During the first 30 days of the second vegetation year, *M. officinalis* stands grew slowly, with mean daily height increments of 0,20–0,25 cm – slightly higher than in the sowing year, owing to the later onset of spring regrowth.

Once tillering began, growth intensity increased markedly. Average daily increments ranged from 0,6 to 6,2 cm. The highest rates (up to 6,2 cm day⁻¹) were recorded on days 80–90, during the budding stage, while substantial increments of 2,6–3,6 cm day⁻¹ were also observed on days 40–50 and 60–80, corresponding to the tillering-branching phases.

In calendar terms, the highest growth increments were recorded throughout May, when the mean daily air temperature averaged 15,0 °C. Plants ultimately reached a maximum height of 174 cm, with mean daily gains of

1,87 cm during the first cut – 25,2% greater than in the first vegetation year (130 cm).

Comparing the growth patterns of the sowing year and the subsequent vegetation year reveals that the initial 30–40 days of each season were similar: average daily height increments ranged from 0,1 to 0,5 cm in both years. Likewise, mean daily gains during the first cut were comparable across the two seasons.

Like many perennial legumes, *M. officinalis* can actively absorb soilborne contaminants owing to its pronounced phytomeliorative and phytoremediation capacities. This ability becomes a liability under highly chemical-intensive cropping systems, where the plant readily accumulates toxicants (especially heavy metals) in its tissues. As a result, the medicinal raw material may become contaminated, undermining both the quality and safety of derived products. Among the various pollutants, heavy metals pose a particular hazard: their excessive accumulation in plant material is linked to disturbances in human physiological functions.

The analysis of heavy metal content in the leaf biomass of *M. officinalis* revealed that only lead (Pb) exceeded the maximum permissible concentration (MPC) by 16,7%, with a measured value of 0,60 mg/kg compared to the allowable limit of 0,50 mg/kg. The levels of other metals were below the MPC: cadmium (Cd) by 40,0% (0,06 mg/kg vs. 0,10 mg/kg), copper (Cu) by 53,0% (4,7 mg/kg vs. 10,0 mg/kg), and zinc (Zn) by 66,0% (17,0 mg/kg vs. 50,0 mg/kg) (table 5).

To evaluate the plant's capacity for heavy-metal uptake, accumulation coefficients (AC) were calculated – the lower the AC, the less the metal migrates from soil to plant tissue. These coefficients rose as the plants aged (table 6), showing that *M. officinalis* displays an enhanced ability to accumulate heavy metals in its second year of vegetation.

In the first vegetation year, the accumulation coefficients were 0,11 for Pb, 0,10 for Cd, 0,70 for Cu, and

Table 4

Dynamics of *M. officinalis* plant height during the second vegetation year

Days after the onset of spring regrowth	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Plant height, cm	4	5	8	14	40	50	76	112	174/*

* Note: biomass was mown at this stage.

Table 5

Content of heavy metals in the leaf biomass of *M. officinalis* (air-dry basis), M ± m

Heavy metal	Actual content, mg/kg	MPC*, mg/kg	Exceedance/Below MPC (%)
Pb	0,60 ± 0,04	0,50	+16,7
Cd	0,06 ± 0,01	0,10	-40,0
Cu	4,7 ± 0,1	10,0	-53,0
Zn	17,0 ± 0,4	50,0	-66,0

*MPC – Maximum Permissible Concentration according to national health standards.

Table 6

Accumulation coefficient of heavy metals in the leaf biomass of *M. officinalis* depending on the year of vegetation, $M \pm m$

Vegetation year	Pb	Cd	Cu	Zn
First year	0,11 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,01	1,87 $\pm$ 0,01
Second year	0,17 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01	0,74 $\pm$ 0,01	3,96 $\pm$ 0,03

1,87 for Zn. In the second year, the coefficients increased by 35,3% for Pb (to 0,17), 5,4% for Cu (to 0,74), and 52,8% for Zn (to 3,96), while the Cd coefficient remained unchanged at 0,10. Zn exhibited the highest accumulation coefficients, indicating a pronounced ability of *M. officinalis* to concentrate this element – particularly in the second vegetation year. Cd and Pb showed the lowest coefficients, which is favourable from the standpoint of the ecological safety of the medicinal raw material.

The results of our study confirm the complexity of the developmental cycle of *Melilotus officinalis* and reveal key patterns that are of practical importance for cultivating this Fabaceae medicinal plant (Cornara et al., 2016). Notably, we found that under early spring, non-cover sowing, the crop follows a winter-annual growth habit – a valuable agronomic trait that has not been described in detail for the Forest-Steppe zone of Ukraine.

The critical threshold for the onset of *M. officinalis* vegetation was a mean daily temperature of 5,0 °C, underscoring the species' pronounced cold tolerance and its adaptation to the climate of the temperate zone. Peak growth rates (up to 6,2 cm per day during the budding stage) indicate an intensive mobilization of the plant's energy reserves as it transitions to the generative phase, a pattern typical of monocarpic developmental strategies.

The detected exceedance of the maximum permissible concentration (MPC) for Pb by 16,7 % is cause for concern, given the widespread use of *M. officinalis* in phytotherapy. Comparable findings were reported by (Santos et al., 2018), who documented Cd accumulation in *Phyllanthus niruri*, and by (Razanov et al., 2020), who observed intensive uptake of heavy metals by *Silybum marianum* L. under crop-rotation conditions – evidence that underscores a broader trend toward heavy-metal bioaccumulation in medicinal plants.

The age-related rise in accumulation coefficients (particularly the 52,8% increase for Zn) aligns with the observations of (Glavač et al., 2017), who reported a greater propensity of perennial medicinal plants to accumulate heavy metals compared with annual species. This phenomenon can be attributed to their more developed root systems and the longer time span available for absorbing elements from the soil.

The selective accumulation of different metals (highest coefficients for Zn and lowest for Cd and Pb) may be

linked to the plant's physiological requirements and its metal-transport mechanisms (Hlihor et al., 2022). These findings are critical for the pharmaceutical sector, because *M. officinalis* is widely used to produce anticoagulant preparations owing to its dicoumarol content (Sun et al., 2020). Any exceedance of the MPC for Pb could negate the plant's therapeutic benefits and pose health risks to patients.

The phytoremediation properties identified in *M. officinalis* are consistent with the findings of (Razanov et al., 2024), who documented the capacity of perennial legumes to remove heavy metals from soils. This points to the potential of the species for use in ecological rehabilitation programs on contaminated sites.

The growth and developmental traits identified for *M. officinalis* provide a basis for optimizing its cultivation technology. Because the crop does not enter generative stages during the first vegetation year, a two-year production cycle should be planned, with the main biomass harvest scheduled for the second year. This recommendation aligns with the guidelines proposed by (Doletska et al., 2023) for improving sweet-clover cultivation practices.

Given the rise in heavy-metal accumulation coefficients during the second vegetation year, rigorous soil-quality monitoring is essential, along with agronomic measures that limit the uptake of toxic elements.

Conclusions. Based on the results of the conducted study, specific features of the development of yellow sweet clover (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) and its ability to accumulate heavy metals have been established. Complete seedling emergence of *M. officinalis* occurs on the 11th day after sowing, at a cumulative active temperature of 179 °C and an average daily temperature of 17,3 °C. Branching begins after the formation of six leaves. In the year of sowing, *M. officinalis* does not reach the budding and flowering stages, which is compensated by intensive above-ground vegetative growth up to 130 cm. Thus, under spring no-cover sowing, *M. officinalis* exhibits a winter-type development. In the second year of vegetation, the budding phase begins 87 days after the onset of regrowth, and flowering starts after 93 days, with plants reaching a height of 174 cm. After harvesting the medicinal biomass during the first cut in the second year, *M. officinalis* plants die off and do not regenerate. The accumulation coefficients for heavy metals in the first vegetation year were: Pb – 0,11;

Cd – 0,10; Cu – 0,70; Zn – 1,87. In the second year, these coefficients increased by 35,3% for Pb, 5,4% for Cu, and 52,8% for Zn, while the Cd coefficient remained unchanged. These findings confirm that *M. officinalis* follows a two-year growth cycle, achieving peak productivity in its second vegetation year, and demonstrate the plant's selective accumulation of different heavy metals – an important consideration when using it as medicinal raw material.

Prospects for further research. The findings obtained broaden our understanding of *M. officinalis* biology but require further verification under diverse soil-climate conditions. A key avenue for future research is to examine how different agro-economic practices affect the quality of the medicinal raw material and to develop strategies that minimize heavy-metal accumulation without lowering the levels of bioactive compounds.

BIBLIOGRAPHY

- Asgari Lajayer B., Ghorbanpour M., Nikabadi S. Heavy metals in contaminated environment: destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2017. № 145. P. 377–390. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.035.
- Cornara L., Xiao J., Burlando B. Therapeutic potential of temperate forage legumes: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016. 56. Suppl 1. P. S149 – S161. DOI: 10.1080/10408398.2015.1038378.
- Doletska A., Boretska I., Romanyuk O., Shevchyk-Kostiuk L., Dzhura N. Assessment of the efficiency of technologies for optimizing the cultivation of *Melilotus officinalis* (L.) Pall. on oil-contaminated soil. *Ecological Sciences.* 2023. № 5 (50). P. 15–19. DOI: 10.32846/2306-9716/2023.eco.5-50.2.
- Ge W., Zhang X., Wang Q., Mao J., Jia P., Cai J. Dicoumarol attenuates NLRP3 inflammasome activation to inhibit inflammation and fibrosis in knee osteoarthritis. *Mol Med Rep.* 2024. № 29 (6). P. 100. DOI: 10.3892/mmr.2024.13224.
- Glavač N. K., Djogo S., Ražić S., Kreft S., Veber M. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017. № 68 (3). P. 236–244. DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2990.
- Guo C., Lv L., Liu Y., Ji M., Zang E., Liu Q., Zhang M., Li M. Applied analytical methods for detecting heavy metals in medicinal plants. *Crit Rev Anal Chem.* 2023. № 53 (2). P. 339–359. DOI: 10.1080/10408347.2021.1953371.
- Hlihor R. M., Roșca M., Hagi-Zaleschi L., Simion I. M., Daraban G. M., Stoleru V. Medicinal plant growth in heavy-metal-contaminated soils: responses to metal stress and induced risks to human health. *Toxics.* 2022. № 10 (9). P. 499. DOI: 10.3390/toxics10090499.
- Horváth G., Csikós E., Andres E. V., Benesik T., Takátsy A., Gulyás-Fekete G., Turcsi E., Deli J., Szőke É., Kemény Á., Payrits M., Szente L., Kocsis M., Molnár P., Helyes Z. Analyzing the carotenoid composition of melilot (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) extracts and the effects of isolated (all-E)-lutein-5,6-epoxide on primary sensory neurons and macrophages. *Molecules.* 2021. № 26 (2). P. 503. DOI: 10.3390/molecules26020503.
- Ilhan M., Ali Z., Khan I. A., Taştan H., Küpeli Akkol E. The regression of endometriosis with glycosylated flavonoids isolated from *Melilotus officinalis* (L.) Pall. in an endometriosis rat model. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020. № 59 (2). P. 211–219. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.008.
- Liu Y. T., Gong P. H., Xiao F. Q., Shao S., Zhao D. Q., Yan M. M., Yang X. W. Chemical constituents and antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor activities of *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Molecules.* 2018. № 23 (2). P. 271. DOI: 10.3390/molecules23020271.
- Parvizpour S., Masoudi-Sobhanzadeh Y., Pourseif M. M., Barzegari A., Razmara J., Omid Y. Pharmacoinformatics-based phytochemical screening for anticancer impacts of yellow sweet clover, *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Comput Biol Med.* 2021. № 138. P. 104921. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104921.
- Razanov S., Tkachuk O., Lebedieva N., Shkatula Yu., Polishchuk M., Melnyk M., Krekturn B., Razanova A. Phytoremediation of heavy metal contamination by perennial legumes. *International Journal of Environmental Studies.* 2024. № 81 (1). P. 216–222. DOI: 10.1080/00207233.2023.2296764.
- Razanov S. F., Tkachuk O. P., Razanova A. M., Bakhmat M. I., Bakhmat O. M. Intensity of heavy metal accumulation in plants of *Silybum marianum* L. under field-rotation conditions. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2020. № 10 (2). P. 131–136. URL: <https://www.ujecology.com/articles/intensity-of-heavy-metal-accumulation-in-plants-of-silybum-marianum-l-in-conditions-of-field-rotation.pdf>.
- Santos V. S. V., Arantes K. M., Gonçalves E. L., Campos C. F., de Campos Júnior E. O., de Oliveira A. M. M., Pereira B. B. Contamination of soil and the medicinal plant *Phyllanthus niruri* Linn. with cadmium in ceramic industrial areas. *Environ Monit Assess.* 2018. № 190 (5). P. 303. DOI: 10.1007/s10661-018-6693-4.
- Snitynskyi V., Razanov S., Hnativ P., Bakhmat O., Kutsenko M., Kolisnyk O. Phytoremediation of ¹³⁷Cs-contaminated sod-podzolic soil in Northern Polissia by white sweet clover (*Melilotus albus*). *International Journal of Environmental Studies.* 2024. № 81 (1). P. 223–229. DOI: 10.1080/00207233.2023.2270305.
- Sun C., Zhao W., Wang X., Sun Y., Chen X. A pharmacological review of dicoumarol: an old natural anticoagulant agent. *Pharmacol Res.* 2020. № 160. P. 105193. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105193.
- Tkachuk O., Postoienco V., Bakhmat O., Verheles P., Razanova A., Lysak H., Razanov O., Verhelis V. Biological characteristics of medicinal goatsrue (*Galega officinalis* L.) development and chemical composition of raw material at different sowing periods in the conditions of the Right-bank Forest-steppe. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal.* 2025. № 1. P. 160–168. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-1-160.
- Yao J. J., Kong D. D., Luo J. Y., Qin W. J., Qin X. M., Fan Z. W., Yang M. H. Safety evaluation of heavy-metal-contaminated *Astragalus membranaceus* using a health risk assessment model (in Chinese). *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2019. № 44 (14). P. 3094–3099. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190517.201.
- Yıldız I., Başar Y., Erenler R., Alma M. H., Çalimli M. H. A phytochemical content analysis and antioxidant activity evaluation using a novel method on *Melilotus officinalis* flower. *South African Journal of Botany.* 2024. № 174. P. 686–693. DOI: 10.1016/j.sajb.2024.09.060.

REFERENCES

- Asgari Lajayer, B., Ghorbanpour, M., & Nikabadi, S. (2017). Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants. *Ecotoxicol Environ Saf.* 145, 377–390. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.035.
- Cornara, L., Xiao, J., & Burlando, B. (2016). Therapeutic potential of temperate forage legumes: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 56 (Suppl 1), S149 – S161. DOI: 10.1080/10408398.2015.1038378.
- Doletska, A., Boretska, I., Romanyuk, O., Shevchyk-Kostiuk, L., & Dzhura, N. (2023). Assessment of the efficiency of technologies for optimizing the cultivation of *Melilotus officinalis* (L.) Pall. on oil-contaminated soil. *Ecological Sciences.* 5 (50), 15–19. DOI: 10.32846/2306-9716/2023.eco.5-50.2 [in Ukrainian].
- Ge, W., Zhang, X., Wang, Q., Mao, J., Jia, P., & Cai, J. (2024). Dicoumarol attenuates NLRP3 inflammasome activation to inhibit inflammation and fibrosis in knee osteoarthritis. *Mol Med Rep.* 29 (6), 100. DOI: 10.3892/mmr.2024.13224.
- Glavač, N. K., Djogo, S., Ražić, S., Kreft, S., & Veber, M. (2017). Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 68 (3), 236–244. DOI: 10.1515/aht-2017-68-2990.
- Guo, C., Lv, L., Liu, Y., Ji, M., Zang, E., Liu, Q., Zhang, M., & Li, M. (2023). Applied analytical methods for detecting heavy metals in medicinal plants. *Crit Rev Anal Chem.* 53 (2), 339–359. DOI: 10.1080/10408347.2021.1953371.
- Hlihor, R.M., Roșca, M., Hagi-Zaleschi, L., Simion, I.M., Daraban, G.M., & Stoleru, V. (2022). Medicinal plant growth in heavy-metal-contaminated soils: Responses to metal stress and induced risks to human health. *Toxics.* 10 (9), 499. DOI: 10.3390/toxics10090499.
- Horváth, G., Csikós, E., Andres, E.V., Bencsik, T., Takátsy, A., Gulyás-Fekete, G., Turcsi, E., Deli, J., Szőke, É., Kemény, Á., Payrits, M., Szente, L., Kocsis, M., Molnár, P., & Helyes, Z. (2021). Analyzing the carotenoid composition of melilot (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) extracts and the effects of isolated (all-E)-lutein-5,6-epoxide on primary sensory neurons and macrophages. *Molecules.* 26 (2), 503. DOI: 10.3390/molecules26020503.
- Ilhan, M., Ali, Z., Khan, I.A., Taştan, H., & Küpeli Akkol, E. (2020). The regression of endometriosis with glycosylated flavonoids isolated from *Melilotus officinalis* (L.) Pall. in an endometriosis rat model. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 59 (2), 211–219. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.008.
- Liu, Y.T., Gong, P.H., Xiao, F.Q., Shao, S., Zhao, D.Q., Yan, M.M., Yang, X.W. (2018). Chemical constituents and antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor activities of *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Molecules.* 23 (2), 271. DOI: 10.3390/molecules23020271.
- Parvizpour, S., Masoudi-Sobhanzadeh, Y., Pourseif, M.M., Barzegari, A., Razmara, J., Omid, Y. (2021). Pharmacoinformatics-based phytochemical screening for anticancer impacts of yellow sweet clover, *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Comput Biol Med.* 138, 104921. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104921.
- Razanov, S., Tkachuk, O., Lebedieva, N., Shkatula, Yu., Polishchuk, M., Melnyk, M., Krektun, B., Razanova, A. (2024). Phytoremediation of heavy metal contamination by perennial legumes. *International Journal of Environmental Studies.* 81 (1), 216–222. DOI: 10.1080/00207233.2023.2296764.
- Razanov, S.F., Tkachuk, O.P., Razanova, A.M., Bakhmat, M.I., Bakhmat, O.M. (2020). Intensity of heavy metal accumulation in plants of *Silybum marianum* L. under field-rotation conditions. *Ukrainian Journal of Ecology.* 10 (2), 131–136. Retrieved from: <https://www.ujecology.com/articles/intensity-of-heavy-metal-accumulation-in-plants-of-silybum-marianum-l-in-conditions-of-field-rotation.pdf>.
- Santos, V.S.V., Arantes, K.M., Gonçalves, E.L., Campos, C.F., de Campos Júnior, E.O., de Oliveira, A.M.M., Pereira, B.B. (2018). Contamination of soil and the medicinal plant *Phyllanthus niruri* Linn. with cadmium in ceramic industrial areas. *Environ Monit Assess.* 190 (5), 303. DOI: 10.1007/s10661-018-6693-4.
- Snitynskyi, V., Razanov, S., Hnativ, P., Bakhmat, O., Kutsenko, M., Kolisnyk, O. (2024). Phytoremediation of ¹³⁷Cs-contaminated sod-podzolic soil in Northern Polissia by white sweet clover (*Melilotus albus*). *International Journal of Environmental Studies.* 81 (1), 223–229. DOI: 10.1080/00207233.2023.2270305.
- Sun, C., Zhao, W., Wang, X., Sun, Y., Chen, X. (2020). A pharmacological review of dicoumarol: An old natural anticoagulant agent. *Pharmacol Res.* 160, 105193. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105193.
- Tkachuk, O., Postoienco, V., Bakhmat, O., Verheles, P., Razanova, A., Lysak, H., Razanov, O., Verhelis, V. (2025). Biological characteristics of medicinal goatsrue (*Galega officinalis* L.) development and chemical composition of raw material at different sowing periods in the conditions of the Right-bank Forest-steppe. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal.* 1, 160–168. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-1-160 (in Ukrainian).
- Yao, J.J., Kong, D.D., Luo, J.Y., Qin, W.J., Qin, X.M., Fan, Z.W., Yang, M.H. (2019). Safety evaluation of heavy-metal-contaminated *Astragalus membranaceus* using a health risk assessment model (in Chinese). *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 44 (14), 3094–3099. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190517.201.
- Yıldız, I., Başar, Y., Erenler, R., Alma, M.H., Çalimli, M.H. (2024). A phytochemical content analysis and antioxidant activity evaluation using a novel method on *Melilotus officinalis* flower. *South African Journal of Botany.* 174, 686–693. DOI: 10.1016/j.sajb.2024.09.060.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2025

Стаття прийнята до друку 08.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interest: none.

Authors' contribution:

Tkachuk O.P. – conceptualization, research design, article writing;

Razanov S.F. – final approval of the article;

Mandryk O.M. – contribution to article writing;

Bakhmat O.M. – contribution to article writing;

Nediliska U.I. – critical review, study concept, and design;

Stepanchenko V.M. – formulation of annotations, research aim;

Panas N.Ye. – data analysis, revisions, and conclusions;

Pavkovych S.Ya. – data collection and analysis;

Mazurak I.V. – literature review and analysis;

Razanova A.M. – critical review and editing.

Email address for correspondence with authors: razanovaalla68@gmail.com

УДК 615.322:615.072

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**SCOPUS:** 57222389825**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**SCOPUS:** 6506391950

Бібліографічний опис статті: Добровольний О., Давтян Л. (2025). Якість комбінованих лікарських засобів рослинного походження відповідно до вимог Європейського агентства лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 167–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-167>

ЯКІСТЬ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ ЄВРОПЕЙСЬКОГО АГЕНТСТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Комбінація декількох рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів може значно розширювати діапазон фармакологічної дії лікарського засобу та/або підсилювати дію один одного. Це може бути безперечною перевагою комбінованих лікарських засобів над монопродуктами. Проте введення у склад додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів значно збільшує і без того широкий спектр фітохімічних конститuantів, що потенційно ускладнює стратегію контролю готового продукту. Інструментами для розроблення і реалізації стратегії контролю комбінованого рослинного лікарського засобу можуть бути відповідні настанови Європейського агентства лікарських засобів.

Мета дослідження – вивчити та проаналізувати європейські нормативні вимоги до якості комбінованих рослинних лікарських засобів. Оцінити перспективи їх імплементації на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та стратегії контролю у процесі виробництва.

Матеріал і методи. Під час проведення дослідження було використано бібліосемантичний метод. Матеріалами дослідження були настанови Європейського агентства лікарських засобів, Директиви Європейського Союзу, Державна фармакопея України, Європейська фармакопея та Державний реєстр лікарських засобів України.

Результати дослідження. Рослинний лікарський засіб має бути проконтрольований за всіма відповідними параметрами, має бути гарантована його стабільність. Зокрема, обов'язковими тестами є ідентифікація та кількісне визначення кожного активного фармацевтичного інгредієнта, що входить у склад готового продукту. Проведений аналіз свідчить про потенційну складність реалізації належної гарантії якості комбінованих лікарських засобів рослинного походження, що насамперед пов'язана з їхнім мультикомпонентним складом. Зважаючи на потенційні складнощі, Європейське агентство лікарських засобів пропонує спеціальні алгоритми щодо ідентифікації та кількісного визначення індивідуальних активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінації.

Висновок. Визначено, що стратегія контролю якості комбінованих лікарських засобів рослинного походження залежить від характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме вмісту в них компонентів з відомою терапевтичною активністю або активних маркерів. Встановлено, що більшість рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів не є стандартизованими або кількісно визначеними субстанціями/препаратами. Отже, розроблення і реалізація стратегії контролю таких активних субстанцій у складі лікарського засобу є найбільш складним завданням. За результатами проведеного дослідження можна говорити про перспективність і необхідність імплементації вимог Європейського агентства лікарських засобів на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та контролю у процесі виробництва комбінованих лікарських засобів рослинного походження.

Ключові слова: лікарський засіб, рослинна сировина, технологія, технологічний процес, специфікація, активний фармацевтичний інгредієнт, фармацевтична розробка, контроль виробництва.

Oleksandr DOBROVOLNYI

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Doctoral Candidate at the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska Street, 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-1640-4813

SCOPUS: 57222389825

Lena DAVTIAN

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9, Dorohozhytska Street, Kyiv, Ukraine, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418

SCOPUS: 6506391950

To cite this article: Dobrovolnyi O., Davtian L. (2025). Yakist kombinovanykh likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia vidpovidno do vymoh Yevropeiskoho ahentstva likarskykh zasobiv [Quality of combination herbal medicinal products in accordance with requirements of European Medicines Agency]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 167–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-167>

QUALITY OF COMBINATION HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN ACCORDANCE WITH REQUIREMENTS OF EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Actuality. The combination of several active pharmaceutical ingredients of herbal origin can significantly extend the range of pharmacological action of the medicinal product and/or enhance the effect of each other. This can be an undeniable advantage of combined medicinal products over mono-products. However, the introduction of additional active pharmaceutical ingredients into the composition significantly increases the already wide spectrum of phytochemical constituents, which potentially complicates the control strategy of the finished product. The relevant guidelines of the European Medicines Agency can be tools for the development and implementation of a control strategy for a combination herbal medicinal product.

The aim of research. To study and analyze European regulatory requirements for the quality of combination herbal medicines products. To assess of the prospects for their implementation at the stages of developing specifications, analytical methods and in-process control strategy.

Material and methods. The bibliosemantic method was used in conducting research. The study materials were the guidelines of European Medicines Agency, European Union directives, State Pharmacopoeia of Ukraine, European Pharmacopoeia and State Register of Medicinal Products of Ukraine.

Research results. Herbal medicinal product must be controlled for all relevant parameters and its stability must be guaranteed. In particular, mandatory tests are the identification and assay of each active pharmaceutical ingredient included in the finished product composition. The analysis conducted indicates the potential complexity of implementing adequate quality assurance of combination herbal medicinal products which is primarily related to their multi-component composition. Considering the potential difficulties the European Medicines Agency proposes special algorithms for the identification and assay of individual active pharmaceutical ingredients in the combination.

Conclusion. It has been determined that the quality control strategy for combined herbal medicinal products depends on the characteristics of the active pharmaceutical ingredients namely the content of components with known therapeutic activity or active markers. It has been found that most active pharmaceutical ingredients of herbal origin are not standardized or quantified herbal substances/herbal preparations. Therefore, the development and implementation of a strategy to control such active ingredients in the composition of a finished medicinal product is the most challenging task. Based on the review results, it can be concluded about the prospects and necessity of implementing the requirements of the European Medicines Agency at the stages of developing specifications, methods of analysis and in-process control of combination herbal medicinal products.

Key words: medicinal product, herbal substance, technology, technological process, specification, active pharmaceutical ingredient, pharmaceutical development, process control.

Вступ. Актуальність. Лікарські засоби (далі – ЛЗ) рослинного походження, за визначенням Директиви 2001/83/ЄС, є лікарськими засобами, які у своєму складі містять активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) суто рослинного походження (Directive 2001/83/EC).

Залежно від складу такі ЛЗ можуть бути моно-компонентними або містити комбінацію АФІ у формі рослинних субстанцій (Гепатофіт збір, виробник

ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»»; Фітоцистол збір, виробник ПрАТ «Лік-трави») та/або рослинних препаратів (Гепабене капсули, виробник «Меркле ГмбХ»; Неокардил капсули, виробник ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА»; Синупрет® сироп, виробник «Біонорика СЕ»; Седаристон® капсули, виробник «Адванс Фарма ГмбХ»). Здебільшого у склад рослинного ЛЗ входять АФІ, одержані за окремим технологічним процесом. Тобто

рослинну сировину екстрагують окремо з подальшим доведенням до необхідної форми (рідкий, густий або сухий екстракт). Однак у деяких випадках у склад ЛЗ можуть входити АФІ, одержані шляхом екстракції суміші рослинної сировини (Тривалумен капсули, виробник ПАО НВЦ «БХФЗ») (ДРЗЛ, 2025).

Комбінація декількох рослинних АФІ може значно розширювати діапазон фармакологічної дії ЛЗ та/або підсилювати дію один одного. Це може бути безперечною перевагою комбінованих ЛЗ над монопродуктами. Проте введення у склад додаткових АФІ значно збільшує і без того широкий спектр фітохімічних конститuantів, що потенційно ускладнює стратегію контролю готового продукту.

Стабільна якість продуктів рослинного походження може бути забезпечена лише за умови чіткого та детального визначення вихідних рослинних матеріалів. Тому характеристика рослинного ЛЗ, що включає детальне оцінювання ботанічних і фітохімічних аспектів рослинної сировини, подальше виробництво АФІ та готового продукту, є важливим елементом розроблення специфікацій. Варто зазначити, що насамперед специфікації призначені для визначення якості, а не для встановлення повної характеристики. Вони повинні зосередитися лише на тих характеристиках продукту, які є визначними з огляду безпеки й ефективності рослинної сировини, АФІ та ЛЗ на їхній основі (GL on spec., 2022).

Ключовими елементами специфікації рослинного ЛЗ є тести ідентифікації та кількісного визначення, що є обов'язковими до виконання, згідно зі стратегією контролю якості. Вибір конститuantів, що мають бути ідентифіковані або кількісно визначені, залежить від того, який тип АФІ входить до складу ЛЗ: стандартизована, кількісно визначена або інша субстанція/препарат. Це впливає на вибір і критерії прийнятності об'єкта ідентифікації та кількісного визначення: компоненти з відомою терапевтичною активністю, активні або аналітичні маркери. З огляду на специфічну й складну природу рослинних ЛЗ маркери можуть демонструвати якість цих продуктів. Тому їх вибір має бути обґрунтованим, відповідати їхньому призначенню у процесі контролю (ідентифікація, кількісне визначення, вивчення стабільності). Проте для деяких комбінованих продуктів ідентифікацію та кількісне визначення індивідуальних АФІ у рослинному лікарському засобі реалізувати важко, а іноді неможливо. Тому для вирішення таких складних завдань необхідні чіткі алгоритми вибору оптимальної стратегії контролю (GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022).

Отже, якість комбінованого ЛЗ повинна бути гарантована та продемонстрована, відповідно до чинних

вимог, викладених у Додатку I Директиви 2001/83/ЄС, та поточних рекомендацій з якості ЄС і ІСН. Інструментами для розроблення і реалізації стратегії контролю комбінованого рослинного лікарського засобу можуть бути відповідні настанови Європейського агентства лікарських засобів (далі – ЕМА), ключовою з яких щодо даних об'єктів є настанова з якості комбінованих рослинних ЛЗ (Directive 2001/83/EC; GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008; GL on decl., 2010).

Мета дослідження – вивчити та проаналізувати європейські нормативні вимоги до якості комбінованих рослинних лікарських засобів. Оцінити перспективи їх імплементації на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та стратегії контролю у процесі виробництва.

Матеріали та методи дослідження. Під час проведення дослідження було використано бібліосемантичний метод. Матеріалами дослідження були настанови ЕМА, Директиви ЄС, Державна фармакопея України (далі – ДФУ), Європейська фармакопея (далі – ЄФ) та Державний реєстр лікарських засобів України.

Результати дослідження та їх обговорення. АФІ ЛЗ рослинного походження за своїм хімічним складом є мультикомпонентними системами, які здебільшого складно схарактеризувати належним чином. Окрім того, рослинні АФІ мають природне походження, тому умови вирощування і переробки вихідної сировини та технологічні параметри процесів виробництва АФІ можуть істотно впливати на варіабельність їхнього хімічного складу. У комбінованих рослинних ЛЗ контроль якості може бути ще більш ускладненим, з огляду на потенційну можливість впливу конститuantів декількох АФІ на результати аналізу (Annex 7 of GMP; GL on GACP, 2024).

Очікується, що контроль якості комбінованих ЛЗ має полягати в повному тестуванні, відповідно до специфікації, яка встановлена на основі результатів клінічних досліджень. Однак більшість зареєстрованих у ЄС лікарських засобів, які містять кілька АФІ рослинного походження, належать до категорії традиційних лікарських засобів. Нормативно-правовою базою для регулювання даної категорії рослинних ЛЗ є Директива 2004/24/ЄС. Специфікації традиційних ЛЗ рослинного походження не повинні ґрунтуватися на результатах клінічних випробувань, а враховують досвід їх тривалого застосування в медичній практиці. Через складність природи продуктів, які містять кілька АФІ, може бути важко продемонструвати відповідність чинним вимогам ЄС щодо якості (GL on spec, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008; Directive 2004/24/EC).

Якість комбінованого рослинного ЛЗ, загалом, має бути гарантована та продемонстрована відповідно до чинних настанов. Рослинний лікарський засіб має бути проконтрольований за всіма відповідними параметрами, має бути гарантована його стабільність. Зокрема, обов'язковими тестами є ідентифікація та кількісне визначення кожного АФІ, що входять у склад готового продукту. Якщо ідентифікація, кількісне визначення або демонстрація стабільності індивідуального АФІ не можуть бути реалізовані, необхідно вивчити та запровадити альтернативну стратегію контролю, що включатиме валідацію технологічного процесу, розроблення програми контролю у процесі виробництва (ІРС), ведення протоколів виробництва, ідентифікацію АФІ безпосередньо перед введенням у процес. Проте в жодному разі не дозволяється виключення цих тестів, адже вимоги з якості комбінованих лікарських засобів є загальними до всіх рослинних засобів. Альтернативою може бути зменшення кількості АФІ у складі лікарського засобу, з метою забезпечення виконання всіх необхідних

тестів. Якщо проводиться спільний аналіз, специфікація АФІ повинна додатково включати ліміти вмісту для загального маркера (якщо він відрізняється від фармакопейного маркера), з метою його відображення під час проведення аналізу готового продукту. У відповідних випадках ті самі принципи застосовуються до контрольних випробувань, які проводяться на проміжній стадії процесу виробництва рослинного лікарського засобу (GL on spec, 2022; GL on quality of HMP, 2022; GL on quality of comb. HMP, 2008).

Враховуючи вищезгадані потенційні складнощі, ЕМА розглядає спеціальні підходи щодо ідентифікації та кількісного визначення кожного АФІ у складі комбінованого рослинного ЛЗ, в окремій настанові. Згідно з даною настановою, до ідентифікації та кількісного визначення АФІ застосовуються нижченаведені вимоги (GL on quality of comb. HMP, 2008).

Ідентифікація індивідуальних АФІ у складі ЛЗ (згідно з деревом рішень, зображеним на рис. 1):

а) якщо у складі АФІ присутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери

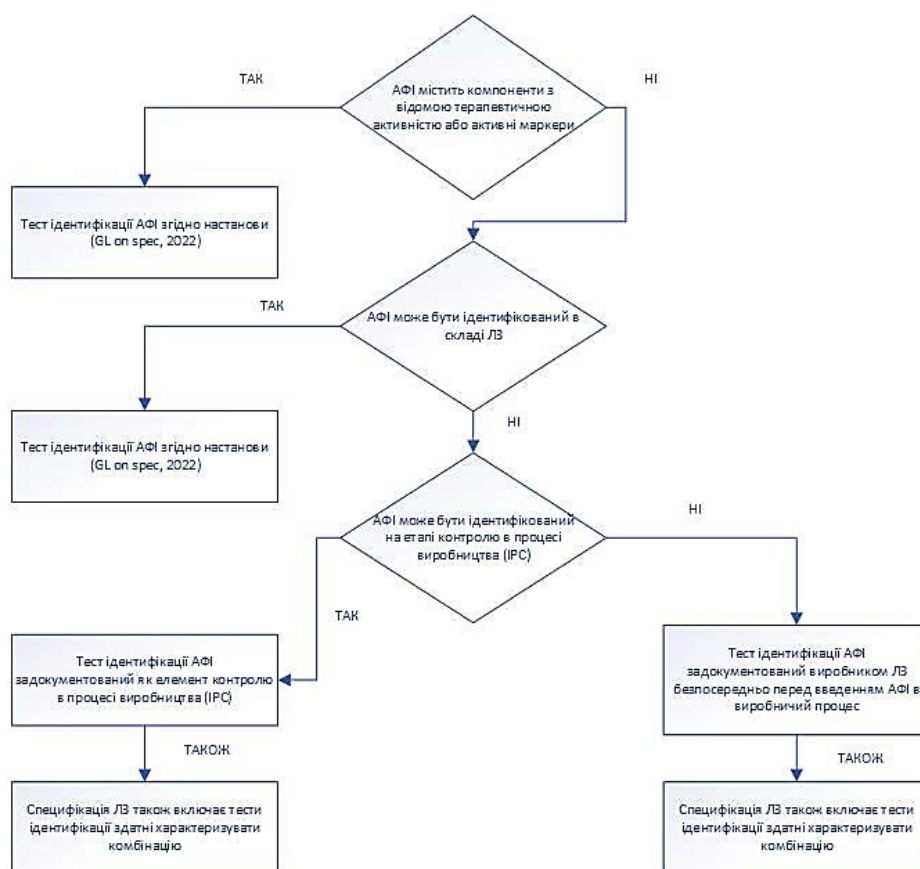


Рис. 1. Дерево рішень ідентифікації індивідуальних АФІ у складі комбінованого ЛЗ рослинного походження

(стандартизовані або кількісно визначені субстанції/препарати), ідентифікація такого АФІ має проводитись відповідно до загальних вимог до специфікації ЛЗ рослинного походження (GL on spec, 2022):

- ідентифікаційні випробовування мають встановлювати специфічну ідентичність АФІ у ЛЗ, бути оптимальними щодо розпізнавання можливого вмісту домішок/замінників;

- ідентифікація тільки за часом утримування не вважається специфічною. Проте допускається комбінація хроматографічних методів (ТШХ + ВЕРХ) або комбінація різних методів в одному випробуванні (ВЕРХ з УФ-діодною матрицею, ВЕРХ/МС або ГХ/МС);

- для ЛЗ, що містять подрібнені (порошкоподібні або різані) рослинні субстанції, у комбінації з іншими методами можуть бути використані мікрота макроскопічні характеристики;

б) якщо у складі АФІ відсутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери (інші субстанції/препарати):

- кожен АФІ, якщо це можливо, має бути ідентифікований у складі ЛЗ за аналогічних умов до стандартизованих або кількісно визначених екстрактів;

- відсутність можливості ідентифікації індивідуальних АФІ у ЛЗ має бути обґрунтованою, усі аналітичні методи, придатні для ідентифікації (ДФУ/ЄФ «Методи аналізу»), мають бути досліджені;

- як додаткові дії, ідентифікацію активних субстанцій у рамках ІРС варто проводити на пізніх стадіях процесу виробництва ЛЗ (де аналіз ще можливий);

- якщо випробовування в рамках ІРС неможливі, ідентифікацію субстанцій відповідно до їхніх специфікацій треба проводити безпосередньо перед їх введенням у процес виробництва ЛЗ;

- проведення випробувань ідентифікації має бути задокументовано (досє виготовлення серії, валідація процесу);

- специфікації під час випуску ЛЗ мають включати тести, придатні для ідентифікації комбінації (характерні відбитки пальців). Кількість застосованих методів має забезпечувати належну характеристику комбінації (GL on spec, 2022).

Кількісне визначення індивідуальних АФІ у складі ЛЗ (згідно з деревом рішень, зображеним на рис. 2):

а) якщо у складі АФІ присутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери (стандартизовані або кількісно визначені субстанції/препарати), такий АФІ має бути індивідуально визначений у складі ЛЗ. Кількісне визначення в такому разі має проводитись відповідно до валідованої та детально описаної процедури. За можливості, процедура має бути специфічною та стабільно відтворюваною. Якщо використання неспецифічної про-

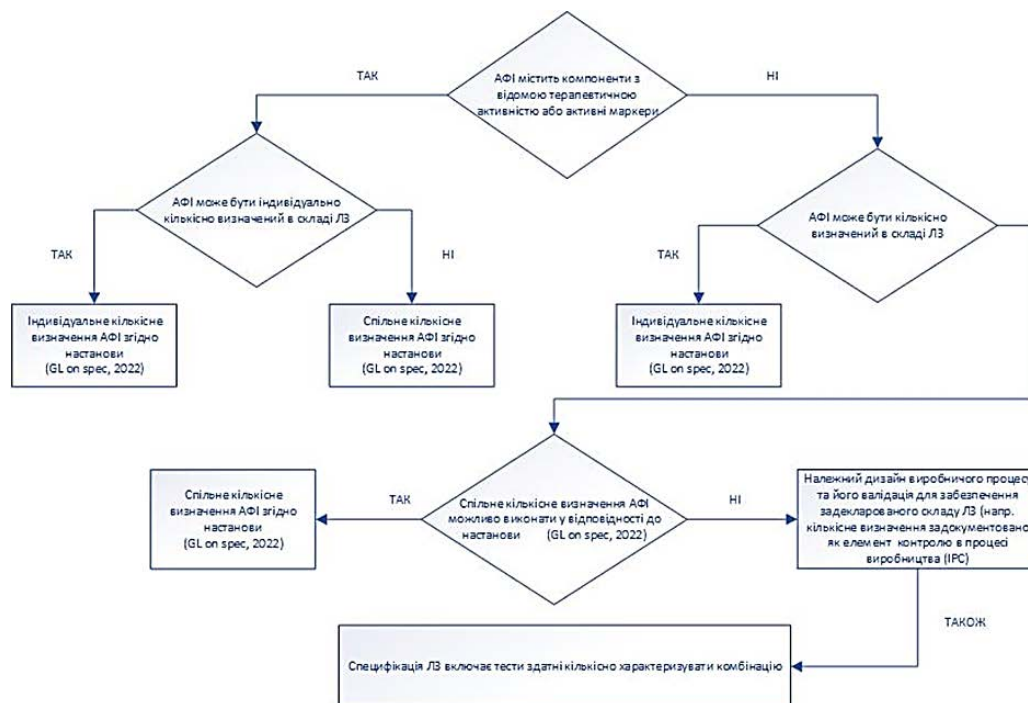


Рис. 2. Дерево рішень кількісного визначення індивідуальних АФІ у складі комбінованого ЛЗ рослинного походження

цедури є обґрунтованим, для досягнення загальної специфічності можуть бути використані інші допоміжні аналітичні методи. Наприклад, комбінація кількісного визначення методом УФ-спектрометрії з тестом ідентифікації (хроматографічні відбитки пальців). Якщо кількісне визначення індивідуальних АФІ неможливе, визначення може бути проведено спільно для двох або більше активних субстанцій за загальним маркером (GL on spec, 2022);

б) якщо у складі АФІ відсутні компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери («інші» субстанції/препарати), кожен АФІ, за можливості, має бути кількісно визначений у складі ЛЗ. Вимоги до кількісного визначення є аналогічними до вимог для стандартизованих або кількісно визначених АФІ. Варто зазначити, що для даної категорії АФІ також дозволяється спільне визначення, у разі неможливості індивідуального кількісного аналізу. Але варто зазначити, що визначення за спільним маркером надає обмежену інформацію щодо композиції активних субстанцій. Якщо спільне визначення визнано прийнятним – у специфікації для відповідних АФІ мають бути включені межі вмісту загального маркера (зокрема, додатково до фармакопейного маркера). Якщо кількісне визначення субстанцій у ЛЗ неможливе, має бути надане документальне обґрунтування, що всі фармакопейні методи аналізу, придатні для кількісного визначення, були досліджені. Важливим аспектом, що має гарантувати відповідність складу комбінованого ЛЗ заявля-

ним параметрам, є належний дизайн виробничого процесу та його валідація. Кількісне визначення має бути інтегроване у стратегію ІРС з метою формування та забезпечення якості комбінованого ЛЗ та бути задокументованим у досьє виготовлення серії. Специфікації під час випуску та впродовж строку зберігання ЛЗ повинні включати тести, придатні для кількісної характеристики комбінації (зокрема, напівкількісні відбитки пальців) (GL on spec, 2022).

Під час проведення аналізу запропонованих підходів можна говорити про те, що оптимальними щодо ідентифікації та кількісного визначення у складі комбінованого ЛЗ є стандартизовані або кількісно визначені АФІ. Проте, згідно з монографіями ДФУ/ЄФ на лікарську сировину і лікарські рослинні препарати (табл.), кількість таких інгредієнтів здебільшого невелика порівняно із загальним асортиментом субстанцій/препаратів, які можуть бути використані як АФІ (ДФУ 2014–2024., Ph. Eur., 2023–2024).

Отже, через обмеженість асортименту стандартизованих і кількісно визначених рослинних препаратів і, відповідно, вузький потенційний спектр терапевтичного застосування ЛЗ на їхній основі у складі комбінованих ЛЗ здебільше переважають АФІ з категорії «інші субстанції/препарати». Тобто АФІ, у складі яких компоненти з відомою терапевтичною активністю або активні маркери відсутні. За умов відсутності аналітичного маркера, за яким можна ідентифікувати та кількісно визначити АФІ у складі ЛЗ (наприклад, протопін як аналітичний маркер визначення екстракту

Таблиця

Стандартизовані та кількісно визначені лікарські рослинні препарати

Стандартизовані лікарські рослинні препарати ДФУ/ЄФ	
1	Алое екстракт сухий, стандартизований / <i>Aloes extractum siccum normatum</i>
2	Беладони листя екстракт сухий, стандартизований / <i>Belladonnae folii extractum siccum normatum</i>
3	Беладони листя настоянка, стандартизована / <i>Belladonnae folii tinctura normata</i>
4	Гінкго екстракт сухий, рафінований і кількісно визначений / <i>Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum</i>
5	Гіркокаштана насіння екстракт сухий, стандартизований / <i>Hippocastani seminis extractum siccum normatum</i>
6	Звіробоя екстракт сухий, кількісно визначений / <i>Hyperici herbae extractum siccum quantificatum</i>
7	Іпекакуани екстракт рідкий, стандартизований / <i>Ipecacuanhae extractum fluidum normatum</i>
8	Іпекакуани настоянка стандартизована / <i>Ipecacuanhae tinctura normata</i>
9	Касії листя екстракт сухий, стандартизований / <i>Sennae folioli extractum siccum normatum</i>
10	Каскари екстракт сухий, стандартизований / <i>Rhamni purshianae extractum siccum normatum</i>
11	Крушини кори екстракт сухий, стандартизований / <i>Frangulae corticis extractum siccum normatum</i>
12	Розторопші екстракт сухий, рафінований та стандартизований / <i>Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum</i>
13	Ревеню екстракт сухий, стандартизований / <i>Rhei extractum siccum normatum</i>
14	Стручкового перцю екстракт густий, стандартизований / <i>Capsici extractum spissum normatum</i>
15	Стручкового перцю настоянка стандартизована / <i>Capsici tinctura normata</i>
16	Стручкового перцю смола, рафінована та стандартизована / <i>Capsici oleoresina raffinata et normata</i>
17	Хінного дерева екстракт рідкий, стандартизований / <i>Cinchonae extractum fluidum normatum</i>
18	Чорниці плодів свіжих екстракт сухий, рафінований та стандартизований / <i>Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatum et normatum</i>

трави рутки лікарської (*Fumaria officinalis* L.) у складі комбінації із стандартизованим екстрактом плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), необхідно детально й обґрунтовано підходити до вибору спільного аналітичного маркера, розроблення належного дизайну технологічного процесу, його валідації та стратегії контролю на критичних стадіях. Відповідно, з метою гарантії та демонстрації стабільної якості комбінованих ЛЗ рослинного походження імплементація розглянутих підходів і вимог має бути обов'язковим елементом етапів розроблення, реєстрації та життєвого циклу ЛЗ загалом.

Висновки

1. Проведений аналіз свідчить про потенційну складність реалізації належної гарантії якості комбінованих ЛЗ рослинного походження, що насамперед пов'язана з їхнім мультикомпонентним складом.

2. З урахуванням потенційних складнощів, ЕМА пропонує спеціальні алгоритми щодо іден-

тифікації та кількісного визначення індивідуальних АФІ у складі комбінованого рослинного ЛЗ як ключових елементів його специфікації.

3. Визначено, що стратегія контролю якості комбінованих ЛЗ рослинного походження залежить від характеристик АФІ, а саме вмісту в них компонентів з відомою терапевтичною активністю або активних маркерів.

4. Встановлено, що більшість рослинних АФІ не є стандартизованими або кількісно визначеними субстанціями/препаратами. Отже, розроблення і реалізація стратегії контролю таких АФІ у складі ЛЗ є найбільш складним завданням.

5. За результатами проведеного дослідження можна говорити про перспективність і необхідність імплементації вимог ЕМА на етапах розроблення специфікації, методів аналізу та контролю у процесі виробництва комбінованих ЛЗ рослинного походження.

ЛІТЕРАТУРА

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>.

Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/>.

Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/2005 Rev. 3, 18 January 2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/2005 Rev. 3, 18 January 2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on quality of combination herbal medicinal products1 / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006, 23 June 2008). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products' (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005, 11 March 2010). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

Annex 7 "Manufacture of herbal medicinal products" of Good Manufacturing Practices (GMP) for medicinal products, Volume 4, Rules governing medicinal products in the European Union, current version. URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.

Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005 Rev. 1, 20 March 2024). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/>.

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. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj/eng>.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Т. 3. Харків, 2014. 732 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 2. Харків, 2018. 336 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 3. Харків, 2018. 416 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 4. Харків, 2020. 600 с.

Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 7. Т. 1. Харків, 2024. 296 с.

European Pharmacopoeia. 11th ed. (11.0). Strasbourg, France : Council of Europe, 2023. Online version. URL: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

European Pharmacopoeia. 11th ed. (11.3). Strasbourg, France : Council of Europe, 2024. Online version. URL: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

REFERENCES

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>.
- Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua/> [in Ukrainian].
- Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/2005 Rev. 3, 18 January 2022). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/2005 Rev. 3, 18 January 2022). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on quality of combination herbal medicinal products 1 / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006, 23 June 2008). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005, 11 March 2010). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- Annex 7 “Manufacture of herbal medicinal products” of Good Manufacturing Practices (GMP) for medicinal products, Volume 4, Rules governing medicinal products in the European Union, current version. Retrieved from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
- Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005 Rev. 1, 20 March 2024). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/>.
- 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. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj/eng>.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2014) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Vol. 3. 732 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 2. 336 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 3. 416 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2020) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 4. 600 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2024) [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., Suppl. 7. 296 [in Ukrainian].
- European Pharmacopoeia (2023). 11th ed. (11.0), Strasbourg, France: Council of Europe. Online version. Retrieved from: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.
- European Pharmacopoeia (2024). 11th ed. (11.3), Strasbourg, France: Council of Europe. Online version. Retrieved from: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2025

Стаття прийнята до друку 08.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Добровольний О.О. – ідея, збір і аналіз літератури, написання статті;

Давтян Л.Л. – коректування статті, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com

UDC 615.322:616-002.3:616.9:615.28

Oleksandr MASLOV

PhD, Assistant at the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9256-0934

SCOPUS: 57226660079

Mykola KOMISARENKO

PhD, Assistant at the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (a0503012358@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

SCOPUS: 57212146273

Valerii MINUKHIN

DcS, Professor, Director of the I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Grigory Skovorody Street, 12, Kharkiv, Ukraine, 61002 (chemistry29@meta.ua)

ORCID: 0000-0002-9682-9686

SCOPUS: 6603854139

Tetiana OSOLODCHENKO

PhD, Head of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Grigory Skovorody Street, 12, Kharkiv, Ukraine, 61002 (imi_lbb@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5064-6550

SCOPUS: 57199560169

Sergii KOLISNYK

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (s_kolesnik@nuph.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4920-6064

SCOPUS: 57217102532

Andrey KOMISARENKO

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pharmaceutical Company "ZDRAVOPHARM", Uspenskaya Street, 6, Sorokivka, Kharkiv region, 62430 (nik25spider@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2238-5138

SCOPUS: 6602821633

To cite this article: Maslov O., Komisarenko M., Minukhin V., Osolodchenko T., Kolisnyk S., Komisarenko A. (2025). Teoretychne i praktychne obhruntuvannya skladu bezvodnoho heliu "Hiperikum-Derm", vykorystanoho dlia likuvannya hniynykh ran, vyklykanykh multyrezystentnyimi shtamami bakterii i hrybiv [Theoretical and practical justification of the composition of anhydrous gel "Hypericum-Derm" used for the treatment of purulent wounds caused by multidrug-resistant bacterial and fungal strains]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 175–194, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-175>

THEORETICAL AND PRACTICAL JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF ANHYDROUS GEL "HYPERICUM-DERM" USED FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS CAUSED BY MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIAL AND FUNGAL STRAINS

Actuality. Antimicrobial resistance is a huge problem for health care worldwide. One of the first mentions of the emergence of antibiotic-resistant bacterial strains in humans was received during the military conflicts in Iraq and Afghanistan 20 years ago. In addition, according to the latest data, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* predominate among all isolated resistant pathogens. Therefore, the development a new antibacterial drug capable of combating resistance bacteria is the topical task.

The aim of the study. Conduct theoretical and practical research to substantiate the composition of the anhydrous gel "Hypericum-Derm" with antimicrobial action against multiresistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *Candida albicans*, and also study the profile of phenolic compounds of the obtained extracts of St. John's wort and hawthorn leaves and flowers.

Material and methods. The objects of the study were anhydrous gel "Hypericum-Derm": α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, *Hypericum perforatum* herb extract, *Crataegus monogyna* leaf and flower extract. Molecular docking was performed using AutoDockTools 1.5.6; the quantification of polyphenols was analyzed by HPLC; antibacterial effects were assessed by the well method. Isolates were obtained from clinical samples, including tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage.

Research results. The 10 phenolic compounds were identified in the *H. perforatum* herb extract and 7 compounds were found in the *C. monogyna* leaves and flowers extract. In *H. perforatum* herb extract was dominated hyperoside ($1\,341.00 \pm 2.68$ mg/100 g), rutin (754.86 mg/100 g) and quercetin (46.00 ± 0.92 mg/100 g), whereas in *C. monogyna* was prevailed also hyperoside

(353,40 ± 7,00 mg/100 g), chlorogenic acid (376,20 ± 7,57 mg/100 g), and (±)-catechin (79,80 ± 1,60 mg/100 g). The combination compounds of "Hypericum-Derm" anhydrous gel was high selective inhibited all targets of "first line of defense" of gram-negative bacteria: DNA-gyrase, dihydrofolate reductase (DHFR), deacetylase, and targets of biofilm formation: AHS LasI, AHS Rhl, and diguanylate cyclase as well as key mechanisms of fungi growth were blocked: 14α-demethylase, 1,3-β-glucan synthetase, thymidylate synthetase and squalene epoxidase. Experimental research was demonstrated that anhydrous gel "Hypericum-Derm" was active against resistant strain of *P. aeruginosa* (24,0 mm), *A. baumannii* (25,0 mm), *K. pneumonia* (24,0 mm), *E. cloacea* (25,0 mm) and *C. albicans* (25,0 mm).

Conclusion. In the course of the theoretical study, the composition of the anhydrous gel "Hypericum-Derm" was developed, consisting of α-arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, *H. perforatum* herb extract and *C. monogyna* leaves and flowers. Experimental studies have shown that the developed gel "Hypericum-Derm" is able to actively suppress the growth of resistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacea* and *C. albicans*. In addition, an approach to the development of a drug with antimicrobial action based on the results of molecular docking prediction was described for the first time.

Key words: anhydrous gel, molecular docking, infectious wounds, HPLC, antimicrobials.

Олександр МАСЛОВ

доктор філософії, асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9256-0934

SCOPUS: 57226660079

Микола КОМІСАРЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (a0503012358@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

SCOPUS: 57212146273

Валерій МІНУХІН

доктор медичних наук, професор, директор Інституту мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова, Національна академія наук України, вул. Григорія Сковороди, 12, м. Харків, Україна, 61002 (chemistry29@meta.ua)

ORCID: 0000-0002-9682-9686

SCOPUS: 6603854139

Тетяна ОСОЛОДЧЕНКО

кандидат біологічних наук, завідувачка лабораторії біохімії та біотехнології, Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова, Національна академія наук України, вул. Григорія Сковороди, 12, м. Харків, Україна, 61002 (imi_lbb@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5064-6550

SCOPUS: 57199560169

Сергій КОЛІСНИК

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (s_kolesnik@nuph.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4920-6064

SCOPUS: 57217102532

Андрій КОМІСАРЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, фармацевтична компанія «ЗДРАВООФАРМ», вул. Успенканська, 6, м. Сороковка, Харківська обл., 62430 (nik25spider@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2238-5138

SCOPUS: 6602821633

Бібліографічний опис статті: Маслов О., Комісаренко М., Мінухін В., Осолодченко Т., Колісник С., Комісаренко А. (2025). Теоретичне і практичне обґрунтування складу безводного гелю «Гіперікум-Дерм», використаного для лікування гнійних ран, викликаних мультирезистентними штамами бактерій і грибів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 175–194, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-175>

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ БЕЗВОДНОГО ГЕЛЮ «ГІПЕРІКУМ-ДЕРМ», ВИКОРИСТАНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН, ВИКЛИКАНИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ БАКТЕРІЙ І ГРИБІВ

Актуальність. Резистентність до антимікробних препаратів є величезною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі. Одна з перших згадок про появу штамів бактерій, стійких до антибіотиків, у людей була отримана під час воєнних конфліктів в Іраку й Афганістані, 20 років тому. Окрім того, за останніми даними, серед усіх ізольованих резистентних патогенів переважають *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter cloacae*.

Тому розроблення нового антибактеріального препарату, здатного боротися з резистентними бактеріями, є актуальним завданням.

Мета дослідження. Об'єктами дослідження були безводний гель “Hypericum-Derm”: α -арбутин, клотримазол, лідокаїну гідрохлорид, екстракт трави звіробою звичайного, екстракт листя та квіток глоду одноклітинного. Молекулярний докінг проводили за допомогою AutoDockTools 1.5.6; кількісне визначення поліфенолів аналізували за допомогою ВЕРХ, антибактеріальну дію оцінювали методом лунок. Ізоляти отримували із клінічних зразків, включаючи трахеальний аспірат і бронхоальвеолярний лаваж.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були безводний гель «Гіперікум-Дерм», α -арбутин, клотримазол, лідокаїну гідрохлорид, екстракт трави *Hypericum perforatum*, екстракт листя та квіток *Crataegus monogyna*. Молекулярний докінг проводили за допомогою AutoDockTools 1.5.6; антибактеріальні ефекти оцінювали методом свердловин. Ізоляти отримували із клінічних зразків, включаючи трахеальний аспірат і бронхоальвеолярний лаваж.

Результати дослідження. В екстракті трави *H. perforatum* було ідентифіковано 10 фенольних сполук, а в екстракті листя та квітів *C. monogyna* – 7 сполук. В екстракті трави *H. perforatum* переважали гіперозид ($1\,341,00 \pm 2,68$ мг/100 г), рутин ($754,86$ мг/100 г) та кверцетин ($46,00 \pm 0,92$ мг/100 г), тоді як у *C. monogyna* також переважали гіперозид ($353,40 \pm 7,00$ мг/100 г), хлорогенова кислота ($376,20 \pm 7,57$ мг/100 г) та ($\pm$)-катехін ($79,80 \pm 1,60$ мг/100 г). Комбіновані сполуки безводного гелю “Hypericum-Derm” високоселективно пригнічували всі мішені «першої лінії захисту» грамнегативних бактерій: ДНК-гіразу, дигідрофолатредуктазу (ДГФР), деацетилазу, а також мішені утворення біоплівки: AHS LasI, AHS Rhl та дигуанілатциклазу, а також блокували ключові механізми росту грибів: 14 α -деметилазу, 1,3- β -глюкагонсинтетазу, тимидаилатсинтетазу та сквален епоксидазу. Експериментальні дослідження показали, що безводний гель “Hypericum-Derm” активний проти резистентних штамів *P. aeruginosa* (24,0 мм), *A. baumannii* (25,0 мм), *K. pneumoniae* (24,0 мм), *E. cloacae* (25,0 мм) та *C. albicans* (25,0 мм).

Висновок. Результати дослідження показали, що панівною сполукою серед фенольних сполук екстракту трави *H. perforatum* є гіперозид і рутин, а щодо листя та квіток *C. monogyna* – гіперозид і хлорогенова кислота. У процесі теоретичного дослідження було розроблено склад безводного гелю “Hypericum-Derm”, що складається з α -арбутину, клотримазолу, лідокаїну гідрохлориду, екстракту трави *H. perforatum* і листя та квітів *C. monogyna*. Експериментальні дослідження показали, що розроблений гель “Hypericum-Derm” здатний активно пригнічувати ріст резистентних штамів *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* та *C. albicans*. Окрім того, уперше описано підхід до розроблення препарату з антимікробною дією, заснований на результатах молекулярного докінгового прогнозування.

Ключові слова: безводний гель, молекулярний докінг, інфекційні рани, ВЕРХ, протимікробні препарати.

Introduction. Actuality. The armed confrontation in the area the anti-terrorist operation/Joint Forces Operation, which began in 2014 and transformed into a war on February 24, 2022, continues to this day. According to data provided by the Office of the UN High Commissioner for Human Rights, more than 40 thousand people became victims of the military conflict from April 2014 to the end of 2020. people, more than 4 thousand military personnel were killed, more than 12 thousand were injured (Hodgetts, 2023, p. e002435). There is a clear gradation in the types of injuries: up to 60% are mine-explosive, 20–22% are combined, 10–13% are burns. These data indicate the relevance of the problem of wound and burn treatment for the healthcare system, both in the civil and military spheres, as general state tasks (Gumeniuk, 2023, p. 1–15).

Antibiotic resistance is a modern problem in combat wound surgery. The first mention of resistant strains was detected 21 years ago in people who received combat wounds during US military operations against Iraq and Afghanistan (Murray, 2010, p. S102 – S108). By the beginning of 2022, according to official statistics, strains of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* had already been isolated in Ukrainian hospitals, which were 80% resistant to the action of combined broad-spectrum antibiotics (Ljungquist, 2022, p. 784–786). At this time, in May 2025, a paper was published (Pallett, 2025, p. 101274), where screening studies of the resistance of isolated

isolates from wound infections obtained from regional hospitals in Kharkov, Krivoy Rog and Kyiv were conducted. Based on the results of the study, three resistant gram-negative strains were identified: *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *E. cloacae*. All tested strains were insensitive to the action of ceftriaxones, ceftazidime, co-amoxiclav and ciprofloxacin, while in the case of gentamicin and amikacin, the sensitivity ranged from 8% for *P. aeruginosa* and *A. baumannii* to 30% for *E. cloacae*.

Another important problem of infected wounds, especially burns, is the addition of fungal infections *C. albicans*, after the use of local broad-spectrum antimicrobials. Infection with several strains of bacteria and fungi is a fairly common problem, which leads to an increase in wound healing time. The key reason for the delay in wound healing is the formation of a polymicrobial biofilm between, for example, *P. aeruginosa* or *Staphylococcus aureus* and *C. albicans*. In this case, bacteria are in symbiosis and, when forming a biofilm, contribute to the development of resistance to broad-spectrum antimicrobials (Kamath, 2024, p. 1–5). Thus, the drug should not only suppress the growth of only gram-positive or gram-negative bacterial strains, but also inhibit the growth of the fungus.

In modern literature, a wound is defined as a violation of the integrity of the skin or mucous membranes caused by mechanical action and usually accompanied by

damage to deeper tissues or organs (Wang, 2018, p. 94–101). During the wound healing process, three phases are usually distinguished: Phase I is the inflammatory phase, characterized by the release of the wound from necrotic tissue and foreign bodies; Phase II is the proliferation or regeneration phase; Phase III is the maturation or remodeling phase, characterized by wound closure and final scar formation (Song, 2012, p. 141–157). The developed anhydrous gel “Hypericum-Derm” will solve the problems of phase I wounds. The main task for the treatment of phase I wounds is to suppress infections, cleanse the wound from necrotic tissue and reduce inflammatory reactions. Therefore, the anhydrous gel “Hypericum-Derm” should have an antimicrobial effect, have a high osmotic force, and also suppress inflammation.

Thus, the aim of our study was to conduct theoretical and practical research to substantiate the composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” with antimicrobial action against multiresistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacae* and *C. albicans*, as well as to study the profile of phenolic compounds of the obtained extracts of St. John’s wort and hawthorn leaves and flowers.

Materials and research methods. Plant material.

The *Hypericum perforatum* (*H. perforatum*) herb and *Crataegus monogyna* (*C. monogyna*) leaves and flowers was the object of the study, which were collected in the places of its cultivation. The *H. perforatum* herb was collected in 2022 during the flowering period at July, whereas *C. monogyna* leaves and flowers was collected in 2023 during the flowering period at May in the vicinity of the village of Ternova, Kharkiv region (50°19'31" N, 36°66'93" E; the altitude above sea: 92 m).

Extraction procedure

A 25,0 g of *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves and flowers were ground to 1–2 mm in size. The extraction was carried out by 96% ethanol two times at the ratio raw material/solvent 1/10 (*m/v*) in a water bath at 80 °C with reflux for 1 hour. After cooling, the solutions were filtrated and concentrated to a raw material mass ratio of 1 to 1 by a rotary evaporator at 40 °C under a vacuum.

Reagents

α -arbutin ($\geq 98,0\%$); clotrimazole ($\geq 98,0\%$); lidocaine hydrochloride ($\geq 98,0\%$); clarithromycin ($\geq 98,0\%$); azithromycin ($\geq 98,0\%$); gentamycin ($\geq 98,0\%$); ciprofloxacin ($\geq 98,0\%$); levofloxacin ($\geq 98,0\%$); ceftriaxone ($\geq 98,0\%$); meropenem ($\geq 98,0\%$); ceftazidime ($\geq 98,0\%$); doxycycline ($\geq 98,0\%$); chloramphenicol ($\geq 98,0\%$) were provided by pharmaceutical company “Astrapharm”, Kyiv, Ukraine; and by pharmaceutical company “Zdravopharm”, Kharkiv, Ukraine. Hypericin ($\geq 98,0\%$), hyperoside ($\geq 98,0\%$), rutin

($\geq 98,0\%$), quercetin ($\geq 98,0\%$), vitexin ($\geq 98,0\%$), isovitexin ($\geq 98,0\%$), (+)-catechin ($\geq 98,0\%$), chlorogenic acid ($\geq 98,0\%$), caffeic acid ($\geq 98,0\%$), gallic acid ($\geq 98,0\%$), ferulic acid ($\geq 98,0\%$), naringenin ($\geq 98,0\%$), naringin ($\geq 98,0\%$) were purchased in Sigma Aldrich Company, Lublin, Poland, Acetonitrile (purchased from “Allchem”, Kharkiv), acetic acid (purchased from “Allchem”, Kharkiv), phosphoric acid (purchased from “Allchem”, Kharkiv); “Levomerkol” (PrAT Pharmaceutical Factory “Viola”) – series number LMK-03-250722-01-UA.

Test organisms

Resistant strains of *P. aeruginosa* 18, *A. baumannii* 150, *K. pneumonia* 18, *E. cloacae* 17 were chosen for research. A one clinical isolates of multidrug-resistant fungi: *Candida albicans* 69.

HPLC analysis of *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves and flowers extracts

For the analysis, a Prominence LC-20 Shimadzu liquid chromatography system with a Thermo Scientific Synchronis aQ C18 column (4,6 × 250) was utilized. All analyses were conducted at a temperature of 40 °C. The mobile phases consisted of a methanol aqueous solution (A) and a 1,0% solution of phosphoric acid (B). The gradient protocol started with 20–42% A over the first 15 minutes, shifted to 42–43% A from 15 to 25 minutes, changed to 43–90% A from 25 to 45 minutes, maintained 90% A from 45 to 55 minutes, decreased to 20% A from 55 to 60 minutes, and then held at 20% A from 60 to 70 minutes. Prior to use, the mobile phases were filtered using 25 mm × 0,45 μ m Supelco Iso-Disc Filters PTFE 25-4 and degassed. A flow rate of 0,5 mL/min was maintained, and the injection volume of the samples was 5 μ L. Detection wavelengths were set at 255, 286, 350. Chromatographic peaks of analytes were identified by the following similarity indexes, which were calculated between the test substance and the standard according to the formulas:

$$I_T = 1 - |T_{st} - T_u|,$$

$$I_{255} = 1 - |h_{255st} - h_{255u}|,$$

$$I_{286} = 1 - |h_{286st} - h_{286u}|,$$

$$I_{350} = 1 - |h_{350st} - h_{350u}|,$$

where

I_T – retention time similarity index (SI), T_{st} – retention time of standard (min), T_u – test substance retention time (min), I_{255} , I_{286} and I_{350} – spectral similarity indices, h_{255st} , h_{286st} and h_{350st} – spectral characteristics of the standard, h_{255u} , h_{286u} и h_{350u} – spectral characteristics of the test substance.

The least among the three similarity index values of spectral characteristics dictates the similarity level (SL) between substances and standards based on these traits. A higher SL value increases the probability of more precise identification of the substance. Substances whose similarity index with the catechin standard was at least 0,7, and whose peaks on the chromatogram appeared between the catechin peak and the earliest flavonoid peak, were classified as catechins (Khodakov, 2012, p. 132–142).

Antimicrobial activity

The method of diffusion of the drug into agar carried out using the method of “wells” (Osolodchenko, 2024, p. 19–23). Table 1 shows interpretation criteria for microbial sensitivity (Volianskyi, 2004, p. 38).

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 docking

A molecular docking study was conducted using the tool known as AutoDockTools 1.5.6 (Morris, 2008).

DNA-gyrase (PDB ID: 1KIJ), DHFR (PDB ID: 1RX3), deacytelase (PDB ID: 3UHM), acyl-homoserinelactone synthase (AHS) LasI (PDB ID: 1RO5), acyl-homoserinelactone synthase (AHS) Rhl (PDB ID: 1KZF), diguanylate cyclase (PDB ID: 3BRE) structures were obtained from PDB database (RCSB PDB). The resolution of 1KIJ was 2,30 Å, 1RX3 – 2,20 Å, 3UHM – 2,20 Å, 1RO5 – 2,30 Å, 1KZF – 2,20 Å, 3BRE – 2,40 Å. In the case of fungal strains, the following were selected: 14 α -demethylase (PDB ID: 6ayb), 1,3- β -glucan synthetase (PDB ID: 1eqp), thymidylate synthetase (PDB ID: 5uiv), squalene epoxidase (PDB ID: 6c6r). 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 rutin (CID_5280805); α -arbutin (CID_158637); clotrimazole (CID_2812); hypericin (CID_3663); hyperoside (CID_5281643); lidocaine hydrochloride (CID_6314), vitexin (CID_5280441), iso-vitexin (CID_162350); quercetin (CID_5280343); gentamycin (CID_3467); chloramphenicol (CID_5959); meropenem (CID_441130); ceftazidime (CID_5481173), doxycycline (CID_54671203); clarithromycin (CID_84029); azithromycin (CID_447043); ciprofloxacin (CID_2764); levofloxacin (CID_149096); ceftriaxone

(CID_5479530) 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 3.0).

Statistical analysis

To obtain statistical results, the Statistica 10 program was used, the results were analyzed using one-way ANOVA with Tukey's criterion. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Research results and their discussion. One of the key tasks of the gel for the treatment of wounds in phase I is the cleansing of wounds from necrotic tissue and secondary metabolites of inflammation. To solve this problem, bases with high osmotic action are used, which provide an active outflow of purulent-wound contents, eliminate tissue hypertension, limit the absorption of decay products, relieve intoxication, and create conditions for the healing of damaged tissues. In the research (Pertsev, 2002, p. 1–10) work of the luminaries I.M. Pertsov it was shown that the alloy of polyethyleneglycol (PEG) 400 and PEG-1500 (8:2) has the maximum osmotic effect ($336,5 \pm 1,4\%$). It was also noted in the work that this base is most effective in the first phase of the wound, and in the second phase, where the stages of granulation and proliferation already occur, the base will only slow down wound healing. Thus, based on the above facts, we chose the alloy of PEG 400 and PEG 1500 (8:2) as the basis for the anhydrous gel.

The next key issue is the composition of combinations of active pharmaceutical ingredients that will have an antimicrobial effect against resistant gram-negative strains of bacteria and fungi, as well as help suppress inflammation and inactivate free radicals. To solve this problem, we turned to the experience of Soviet pharmacists; in the 60s of the 20th century, the drug “Novoimanin” was developed and introduced in the USSR (Drobotko, 1966, p. 1–5). This drug was used in the form of a solution for the treatment of burns, purulent-inflammatory diseases of wounds infected with gram-positive strains. The active component of “Novoimanin” is an extract of St. John's wort, the main biologically active substances of the extract are flavonoid derivatives (rutin, hyperoside, quercetin), and anthracene derivatives (hypericin). Many studies have described that St. John's wort extract has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anticancer and analgesic effects (Nobakht, 2022, p. 1045–1058), therefore, St. John's wort extract is a suitable component for creating anhydrous gel. Since we have a task to obtain anhydrous gel that can inhibit “superbugs”, we selected an important component such as α -arbutin to solve this problem. In our earlier works (Maslov, 2024a; Maslov, 2024b) it was shown that α -ar-

butin promotes active inhibition of the biofilm formation mechanism in resistant bacteria, such as AHS LasI, which is responsible for the biofilm formation signaling system.

To prevent the formation of a polymicrobial biofilm between bacteria and fungi, we selected an antifungal drug – clotrimazole. Polymicrobial biofilm is the main reason for non-healing in chronic wounds, especially in burns, to prevent the occurrence of symbiosis between bacteria and fungi, an antifungal agent should be used with the prescribed therapy of broad-spectrum antibacterial drugs.

To enhance anti-inflammatory and antioxidant activity, we included hawthorn leaf and flower extract in the composition, since the extract contains such active compounds as vitexin and isovitexin. In available studies, journals indexed in Scopus and Web of Science, it was shown that these compounds have high cardioprotective, antimicrobial, wound-healing, anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective effects (He, 2016, p. 74–85).

The last and most important component of our anhydrous gel is lidocaine hydrochloride. This component plays not only the role of a local anesthetic, but primarily as a compound that will suppress and prevent the formation of bacterial film (Razavi, 2019, p. 991–1002).

Before starting the theoretical studies, we conducted HPLC analysis of phenolic compounds of the extract of St. John's wort, extract of leaves and flowers of hawthorn. Since extracts are a complex drug and for a theoretical assessment of its pharmacological capabilities, it is necessary to take into account which compounds are present in the extract and in what quantities.

The HPLC method was used to carry out a qualitative and quantitative analysis of phenolic compounds in the obtained extract of *H. perforatum* herb. According to the results of the study, 10 phenolic compounds were identified in extract. The total content of phenolic com-

pounds in the extract was 2 300,00 mg/100 g of extract (fig. 1, table 2).

As shown in table 2, hyperoside dominated among all phenolic compounds (58,32% out of the total phenolic compounds), rutin (32,82% out of the total phenolic compounds) was in second place, whereas the third place was quercetin (2,00% out of the total phenolic compounds) and the lowest content was caffeic and ferulic acid (0,10 out of the total phenolic compounds).

In the case of *C. monogyna* leaves and flowers extract was identified 7 compounds (fig. 2). The total content of phenolic compounds in the obtained extract was 1 140,00 mg/100 g of which flavonoids – 491,11 mg/100 g (43,0% out of the total phenolic compounds), phenol carboxylic acids – 456,00 mg/100 g (40,0% out of the total phenolic compounds) (table 3).

Among flavonoids, hyperoside dominates – $353,40 \pm 7,00$ mg/100 g (31,0% out of the total phenolic compounds), and – (+)-catechin $79,80 \pm 0,60$ mg/100 g (7,00% out of the total phenolic compounds). Among phenol carboxylic acids, 2 compounds were identified: chlorogenic acid – $376,20 \pm 7,52$ mg/100 g (33,00% out of the total phenolic compounds), and caffeic acid – $5,70 \pm 0,11$ mg/100 g (0,50% out of the total phenolic compounds).

As shown in table 3, chlorogenic acid dominates among all phenolic compounds, hyperoside is in the second place, and (+)-catechin is in third place.

To support our arguments, we conducted a theoretical *in silico* study of the main bioactive compounds of St. John's wort extract, hawthorn leaves and flowers, as well as α -arbutin, clotrimazole and lidocaine hydrochloride against six key enzymes of Gram-negative bacterial strains, namely three “first line defense” targets: DNA gyrase, DHFR and deacetylase, as well as three biofilm formation targets: AHS LasI, AHS RhI and diguany-

Table 2

Chemical composition of phenolic profile in *H. perforatum* herb extract by HPLC analysis

№	Phenolic compound	Retention time, min	Content of phenolic compound in extract, mg/100 g of extract $\pm$ SD	% out of total phenolic compound
1	Gallic acid	8,887	$0,92 \pm 0,18$	0,04
2	(+)-catechin	13,914	$41,40 \pm 0,83$	1,80
3	Chlorogenic acid	16,526	$77,05 \pm 1,54$	3,35
4	Caffeic acid	19,371	$2,30 \pm 0,20$	0,10
5	Ferulic acid	25,484	$2,30 \pm 0,20$	0,10
6	Hyperoside	29,683	$1\ 341,00 \pm 2,68$	58,32
7	Rutin	30,259	$754,86 \pm 1,51$	32,82
8	Quercetin	40,873	$46,00 \pm 0,92$	2,00
9	Apigenin	45,469	$1,15 \pm 0,23$	0,05
10	Hyperecin	53,600	$32,66 \pm 0,65$	1,42
	the total phenolic compounds		2 300,00	

Notes: SD – standard deviation, n = 5.

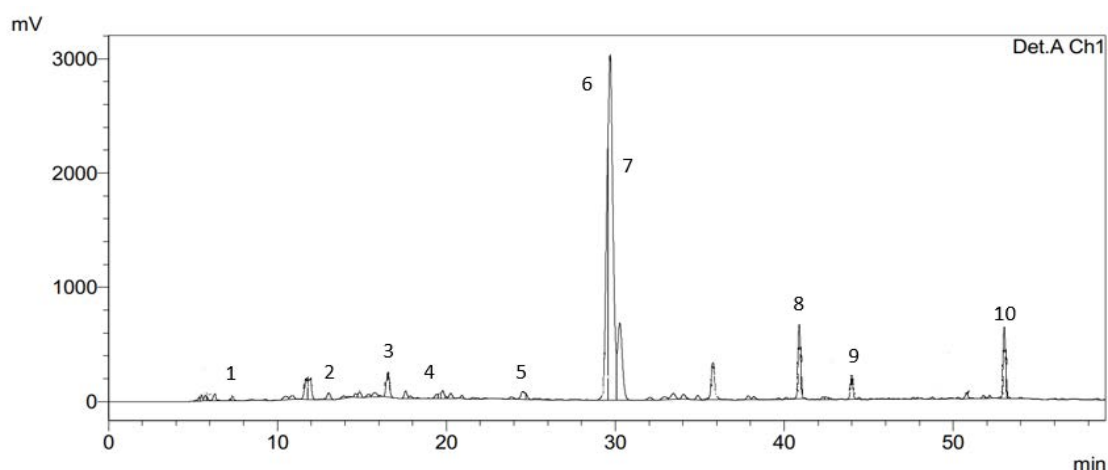


Fig 1. HPLC fingerprint (255 nm) of the *H. perforatum* herb extract

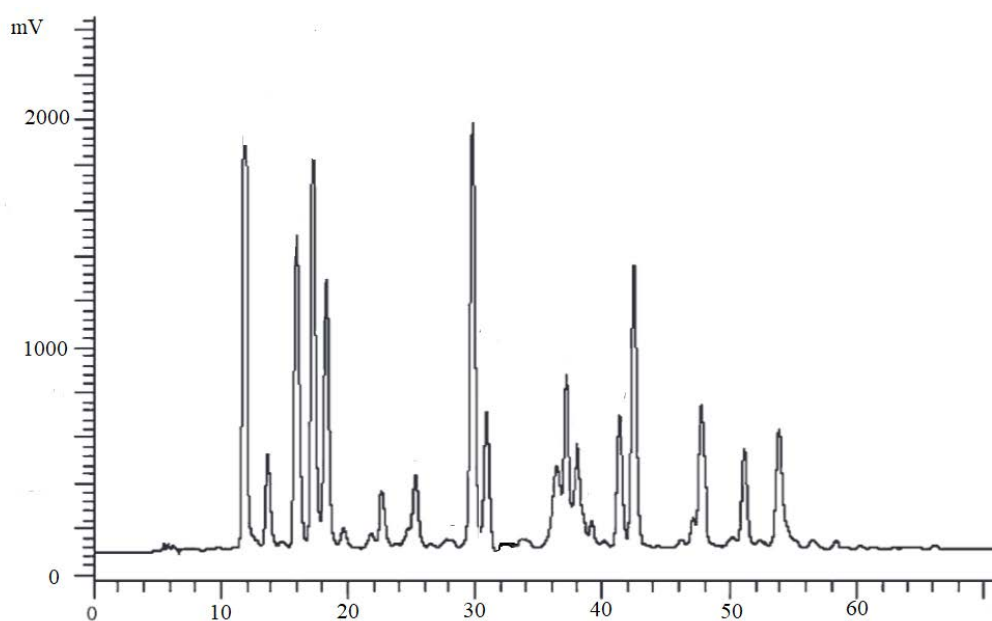


Fig. 2. HPLC fingerprint (255 nm) of the *C. monogyna* leaves and flowers extract

Table 3

Chemical composition of phenolic profile in *C. monogyna* leaves and flowers extract by HPLC analysis

№	Phenolic compound	Retention time, min	Content of phenolic compound in extract, mg/100 g of extract $\pm$ SD	% out of total phenolic compound
1.	(+)-catechin	13,920	79,80 $\pm$ 1,60	7,00
2.	Chlorogenic acid	16,550	376,20 $\pm$ 7,52	33,00
3.	Caffeic acid	19,360	5,70 $\pm$ 0,11	0,50
4.	Hyperoside	29,700	353,40 $\pm$ 7,00	31,00
5.	Rutin	30,600	15,96 $\pm$ 0,32	1,40
6.	Isovitexin	37,110	39,90 $\pm$ 0,60	3,50
7.	Vitexin	37,800	2,05 $\pm$ 0,04	0,18
8.	Unidentified compounds		266,99 $\pm$ 5,00	23,42
	the total phenolic compounds		1 140,00	

Notes: SD – standard deviation, n = 5.

late cyclase. In the case of antifungal activity, four key enzymes were studied: 14 α -demethylase, 1,3- β -glucagon synthetase, thymidylate synthetase and squalene epoxidase. As standards of comparison we took broad-spectrum antimicrobial drugs, namely: the group of tetracyclines (doxycycline), aminoglycosides (gentamicin), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), cephalosporins (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone), amphenicol (chloramphenicol), macrolides (azithromycin, clarithromycin) and carbapenems (meropenem). When assessing antifungal activity, we selected the following drugs as standards of comparison: fluconazole, nystatin, ketoconazole, terbinafine. 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 (Kondza, 2024, p. 1–15): $IC_{50} < 0,001$ mM (high selective); $0,05 > IC_{50} > 0,01$ (medium selective); $IC_{50} > 0,05$ mM (low selective).

DNA gyrase is an enzyme responsible for the temporary division of bacterial DNA into two strands, subsequently the replication stage begins (Jogula, 2020, p. 103905). Active center of DNA-gyrase was consisted by amino acids: Arg75, Lys102, Arg135, Asp80, Trp387, Lys109, Asp72, Thr166. Table 4 shows that clarithromycin, hypericin, azithromycin, doxycycline, vitexin, hyperozide, isovitexin, clotrimazole, rutin, levofloxacin, cefepime and α -arbutin had high selectivity, in the case of ciprofloxacin, lidocaine hydrochloride, meropenem, (+)-catechin, apigenin, ceftazidime and chloramphenicol had medium selectivity, whereas quercetin, ferulic acid, ceftriaxone, gentamycin, chlorogenic acid, caffeic acid and gallic acid – low selectivity. The top three compounds that possesses highest binding energy are clarithromycin, hypericin and azithromycin.

The next crucial enzyme that was assessed by molecular docking was DHFR, this enzyme is responsible for the formation of folic acid, which is necessary for the existence of bacteria (Jogula, 2020, p. 103905). The active center of enzyme was containing of NADP, Tyr110, Asp30, Ile8, Phe34, Ile104, Arg55, Arg60. Table 4 shows that clarithromycin, azithromycin, isovitexin, hypericin, doxycycline, clotrimazole, hyperozide, rutin, vitexin, ceftazidime, α -arbutin, levofloxacin, (+)-catechin, apigenin, ciprofloxacin and cefepime had high selective, in the case of lidocaine hydrochloride, chloramphenicol, meropenem, gentamicin, ceftriaxone, quercetin, ferulic acid had medium selectivity, whereas chlorogenic acid, caffeic acid and gallic acid – low selectivity.

A key protective mechanism in bacteria is their membrane, and gram-negative strains are no exception. The membrane of these bacteria contains a unique lipopolysaccharide that triggers an immune response

and fever. The enzyme UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase plays a crucial role in the biosynthesis of this lipopolysaccharide. Notably, this enzyme is exclusive to bacteria, as it lacks homologs in both humans and other mammals (Mbarga, 2021, p. 158–167). The active center of enzyme was containing of Thr190, Lys238, Gly92, Phe191, Leu18, Ala206. Table 4 shows that azithromycin, clarithromycin, hypericin, hyperozide, vitexin, doxycycline, rutin, ceftazidime, isovitexin, clotrimazole, cefepime, α -arbutin, levofloxacin had high selectivity, in the case of (+)-catechin, ferulic acid, ciprofloxacin, gentamicin, lidocaine hydrochloride, chloramphenicol, meropenem and ceftriaxone had medium selectivity, whereas quercetin, apigenin, gallic acid, chlorogenic acid and caffeic acid had low selectivity.

The biofilm is a structure of bacteria colony that prevent penetration antimicrobial drugs into the bacteria. The main mechanism of formation biofilm is activation a quorum system. The quorum system is a type of cellular signaling that relies on the production and perception of chemical signaling molecules called autoinducers. The signal molecules in resistant bacteria are acyl-homoserine-lactone synthetize LasI and RhI. Moreover, the formation of biofilm is required a stage of cell adhesion of resistant bacteria to the surface, a protein c-di-GMP is responsible for this stage of formation biofilm. c-di-GMP is coordinated the transition of the bacterial lifestyle from motile to immobile (Mbarga, 2021, p. 158–167). The next crucial enzyme that was evaluated by molecular docking was AHS LasI. The active center of enzyme consisted of amino acids: Thr190, Lys238, Gly92, Phe191, Leu18, Ala206. Table 4 shows that α -arbutin, chlorogenic acid, chloramphenicol, (+)-catechin, lidocaine hydrochloride, apigenin had high selectivity, ferulic acid, quercetin, ceftriaxone, caffeic acid and clotrimazole had medium selectivity, whereas gallic acid, doxycycline, levofloxacin, meropenem and ciprofloxacin had low selectivity.

The active center of AHS RhI was represented by following amino acids: Glu254, Asp48, Tyr54, Met42, Leu63, Leu56. Table 4 shows that clarithromycin, hyperozide, hypericin, vitexin, clotrimazole, doxycycline, rutin, azithromycin, isovitexin had high selectivity, (+)-catechin, α -arbutin, ciprofloxacin, lidocaine hydrochloride, apigenin, levofloxacin, ceftazidime, quercetin, chlorogenic acid, chloramphenicol had medium selectivity, whereas cefepime, meropenem, ferulic acid, ceftriaxone, caffeic acid, gallic acid, gentamicin had low selectivity.

The next crucial enzyme that was evaluated by molecular docking was diguanylate cyclase. The active

Table 4

Molecular docking of the identified compounds and antibacterial drug standards with the DNA-gyrase, DHFR, deacytylese, AHS LasI and Rhl, diguanylate cyclase structures of Gram-negative strain

№	DNA-gyrase			
	Ligand	ΔG_{bind} (kcal/mol)	Ki (mmol)	Level of selectivity
1.	Clarithromycin	-14,96	0,00000001087	High selective
2.	Hypericin	-13,34	0,00000016593	High selective
3.	Azithromycin	-12,57	0,00000061435	High selective
4.	Doxycycline	-11,59	0,0000032	High selective
5.	Vitexin	-11,24	0,00000575	High selective
6.	Hyperozide	-11,23	0,0000059	High selective
7.	Isovitexin	-10,51	0,00001993	High selective
8.	Clotrimazole	-10,46	0,00002153	High selective
9.	Rutin	-10,45	0,00002184	High selective
10.	Levofloxacin	-8,69	0,00042853	High selective
11.	Cefepime	-8,27	0,00086484	High selective
12.	α -arbutin	-8,10	0,00093344	High selective
13.	Ciprofloxacin	-8,06	0,00123	Medium selective
14.	Lidocaine hydrochloride	-7,49	0,00324	Medium selective
15.	Meropenem	-7,13	0,00589	Medium selective
16.	(+)-catechin	-6,60	0,01464	Medium selective
17.	Apigenin	-6,50	0,01480	Medium selective
18.	Ceftazidime	-6,48	0,01776	Medium selective
19.	Chloramphenicol	-6,38	0,02114	Medium selective
20.	Quercetin	-5,00	0,21618	Low selective
21.	Ferulic acid	-4,70	0,31214	Low selective
22.	Ceftriaxone	-4,61	0,41631	Low selective
23.	Gentamycin	-4,08	1,03	Low selective
24.	Chlorogenic acid	-4,00	1,20	Low selective
25.	Caffeic acid	-3,95	1,30	Low selective
26.	Gallic acid	-3,90	1,38	Low selective
№	DHFR			
	Ligand	ΔG_{bind} (kcal/mol)	Ki (mmol)	Level of selectivity
1.	Clarithromycin	-16,78	0,0000000050408	High selective
2.	Azithromycin	-14,50	0,00000002336	High selective
3.	Isovitexin	-12,87	0,00000036574	High selective
4.	Hypericin	-11,70	0,00000265	High selective
5.	Doxycycline	-11,59	0,00000319	High selective
6.	Clotrimazole	-11,51	0,00000369	High selective
7.	Hyperozide	-11,45	0,00000404	High selective
8.	Rutin	-10,72	0,00001379	High selective
9.	Vitexin	-10,72	0,00001382	High selective
10.	Ceftazidime	-9,49	0,00011119	High selective
11.	α -arbutin	-9,10	0,00019023	High selective
12.	Lefloxacin	-8,98	0,00026376	High selective
13.	(+)-catechin	-8,52	0,00056708	High selective
14.	Apigenin	-8,50	0,00060213	High selective
15.	Ciprofloxacin	-8,44	0,00064808	High selective
16.	Cefepime	-8,37	0,00072803	High selective
17.	Lidocaine hydrochloride	-8,12	0,00113	Medium selective
18.	Chloramphenicol	-7,97	0,00143	Medium selective
19.	Meropenem	-7,65	0,00249	Medium selective
20.	Gentamicin	-6,78	0,01073	Medium selective
21.	Ceftriaxone	-6,36	0,02164	Medium selective
22.	Quercetin	-6,32	0,02329	Medium selective
23.	Ferulic acid	-6,10	0,02412	Medium selective
24.	Chlorogenic acid	-4,55	0,35023	Low selective
25.	Caffeic acid	-4,30	0,72522	Low selective
26.	Gallic acid	-3,76	1,77	Low selective

№	DNA-gyrase			
	Ligand	ΔG_{bind} (kcal/mol)	Ki (mmol)	Level of selectivity
№	Deacytase			
1.	Azithromycin	-14,04	0,000000051	High selective
2.	Clarithromycin	-13,98	0,000000057	High selective
3.	Hypericin	-12,89	0,000000036	High selective
4.	Hyperozide	-12,14	0,00000126	High selective
5.	Vitexin	-11,49	0,00000377	High selective
6.	Doxycycline	-11,03	0,00000816	High selective
7.	Rutin	-10,47	0,00002101	High selective
8.	Ceftazidime	-10,37	0,00002509	High selective
9.	Isovitexin	-10,24	0,00003114	High selective
10.	Clotrimazole	-9,45	0,00011882	High selective
11.	Cefepime	-8,77	0,00037448	High selective
12.	α -arbutin	-8,35	0,00070090	High selective
13.	Levofloxacin	-8,34	0,00077565	High selective
14.	(+)-catechin	-7,57	0,00284	Medium selective
15.	Ferulic acid	-7,53	0,00296	Medium selective
16.	Ciprofloxacin	-7,51	0,00313	Medium selective
17.	Gentamicin	-7,45	0,00346	Medium selective
18.	Lidocaine hydrochloride	-7,32	0,00433	Medium selective
19.	Chloramphenicol	-7,19	0,00536	Medium selective
20.	Meropenem	-6,73	0,01163	Medium selective
21.	Ceftriaxone	-6,09	0,03444	Medium selective
22.	Quercetin	-5,81	0,05541	Low selective
23.	Apigenin	-5,72	0,05600	Low selective
24.	Gallic acid	-5,05	0,19945	Low selective
25.	Chlorogenic acid	-5,04	0,20211	Low selective
26.	Caffeic acid	-4,69	0,36756	Low selective
№	AHS LasI			
1.	α -arbutin	-12,11	0,0000010	High selective
2.	Chlorogenic acid	-11,24	0,00000573	High selective
3.	Chloramphenicol	-10,76	0,00001304	High selective
4.	(+)-catechin	-9,11	0,0002103	High selective
5.	Lidocaine hydrochloride	-9,03	0,00023918	High selective
6.	Apigenin	-8,94	0,00028195	High selective
7.	Ferulic acid	-6,88	0,00905	Medium selective
8.	Quercetin	-6,70	0,01223	Medium selective
9.	Ceftriaxone	-6,56	0,01561	Medium selective
10.	Caffeic acid	-6,55	0,01575	Medium selective
11.	Clotrimazole	-6,32	0,02328	Medium selective
12.	Gallic acid	-5,51	0,09116	Low selective
13.	Doxycycline	-4,99	0,22146	Low selective
14.	Levofloxacin	-4,11	0,97221	Low selective
15.	Meropenem	-3,9	1,40	Low selective
16.	Ciprofloxacin	-2,41	16,98	Low selective
17.	Azithromycin	—	—	Inactive
18.	Clarithromycin	—	—	Inactive
19.	Cefepime	—	—	Inactive
20.	Gentamicin	—	—	Inactive
21.	Isovitexin	—	—	Inactive
22.	Vitexin	—	—	Inactive
23.	Ceftazidime	—	—	Inactive
24.	Rutin	—	—	Inactive
25.	Hypericin	—	—	Inactive
26.	Hyperozide	—	—	Inactive
№	AHS Rhl			
1.	Clarithromycin	-18,54	0,00000000002535	High selective

№	DNA-gyrase			
	Ligand	ΔG_{bind} (kcal/mol)	Ki (mmol)	Level of selectivity
2.	Hyperozide	-13,93	0,00000006167	High selective
3.	Hyperecin	-13,79	0,00000007750	High selective
4.	Vitexin	-12,02	0,00000155	High selective
5.	Clotrimazole	-11,77	0,00000237	High selective
6.	Doxycycline	-10,99	0,00000881	High selective
7.	Rutin	-10,88	0,00001053	High selective
8.	Azithromycin	-10,16	0,00003572	High selective
9.	Isovitexin	-8,51	0,00058	High selective
10.	(+)-catechin	-8,01	0,00133	Medium selective
11.	α -arbutin	-7,95	0,0015	Medium selective
12.	Ciprofloxacin	-7,84	0,00178	Medium selective
13.	Lidocaine hydrochloride	-7,54	0,00296	Medium selective
14.	Apigenin	-7,01	0,00240	Medium selective
15.	Levofloxacin	-6,62	0,01408	Medium selective
16.	Ceftazidime	-6,43	0,0193	Medium selective
17.	Quercetin	-6,20	0,02877	Medium selective
18.	Chlorogenic acid	-6,00	0,03012	Medium selective
19.	Chloramphenicol	-5,88	0,04912	Medium selective
20.	Cefepime	-5,05	0,19772	Low selective
21.	Meropenem	-4,80	0,30528	Low selective
22.	Ferulic acid	-4,68	0,36930	Low selective
23.	Ceftriaxone	-4,48	0,51643	Low selective
24.	Caffeic acid	-4,34	0,65716	Low selective
25.	Gallic acid	-4,21	0,82000	Low selective
26.	Gentamicin	—	—	Inactive
№	Diguanylate cyclase			
1.	Doxycycline	-9,14	0,00019913	High selective
2.	Vitexin	-8,81	0,000346	High selective
3.	Isovitexin	-8,46	0,000629	High selective
4.	Hyperozide	-8,07	0,001220	Medium selective
5.	Arbutin	-8,05	0,001240	Medium selective
6.	Ceftazidime	-8,05	0,001240	Medium selective
7.	Clarithromycin	-8,03	0,00131	Medium selective
8.	(+)-catechin	-7,24	0,00491	Medium selective
9.	Clotrimazole	-6,79	0,01061	Medium selective
10.	Chloramphenicol	-6,59	0,01488	Medium selective
11.	Chlorogenic acid	-6,50	0,0172	Medium selective
12.	Meropenem	-6,35	0,02203	Medium selective
13.	Ciprofloxacin	-6,31	0,02356	Medium selective
14.	Caffeic acid	-5,96	0,043040	Medium selective
15.	Hyperecin	-5,83	0,053710	Low selective
16.	Apigenin	-5,80	0,055640	Low selective
17.	Gallic acid	-5,60	0,0781	Low selective
18.	Levofloxacin	-5,32	0,12516	Low selective
19.	Ceftriaxone	-5,19	0,15567	Low selective
20.	Lidocaine	-4,96	0,23053	Low selective
21.	Ferulic acid	-4,90	0,2562	Low selective
22.	Rutin	-4,88	0,2660	Low selective
23.	Quercetin	-4,73	0,34204	Low selective
24.	Gentamicin	-4,49	0,51373	Low selective
25.	Cefepime	-4,40	0,593	Low selective
26.	Azithromycin	-2,79	8,97	Low selective

Notes: ΔG_{bind} – free-binding energy, Ki – concentration inhibited 50% of enzyme activity, green colour – high selective, yellow colour – medium selective, red colour – low selective.

center of enzyme was consisted of amino acids such as Glu254, Glu253, Glu252, Lys327, Arg331, Thr262, Arg198, Arg194. Table 4 demonstrates that only doxycycline, vitexin and isovitexin had high selectivity, hyperozide, α -arbutin, ceftazidime, clarithromycin, (+)-catechin, clotrimazole, chloramphenicol, chlorogenic acid, meropenem, ciprofloxacin and caffeic acid had medium selectivity, whereas hyperecin, apigenin, gallic acid, levofloxacin, ceftriaxone, lidocaine hydrochloride, ferulic acid, rutin, quercetin, gentamicin, cefepime, azithromycin had low selectivity.

14 α -demethylase is an enzyme that involved in the conversion of lanosterol to 4,4-dimethylcholesta-8(9),14,24-trien-3 β -ol. 14 α -demethylase is responsible for an essential step in the biosynthesis of sterols, this protein removes of the C-14 α -methyl group from lanosterol (Prajapati, 2022, p. 106237). The active center of 14 α -demethylase was represented by following amino acids: Ala182, Ser183, Leu291, He288, Val239, Leu200, His296, His205. Table 5 demonstrates that the first place (–16,30 kcal/mol) of selectivity was taken by ketoconazole, the second place –

Table 5

Molecular docking of the identified compounds and antifungal drug standards with the 14 α -demethylase, 1,3- β -glucagon synthetase, thymidylate synthetase and squalene epoxidase structures of fungi

№	14 α -demethylase			
	Ligand	ΔG_{bind} (kcal/mol)	Ki (mmol)	Level of selectivity
1.	Ketoconazole	–16,30	0,00000000113	High selective
2.	Hypericin	–14,15	0,00000004214	High selective
3.	Vitexin	–13,51	0,000000125	High selective
4.	Clotrimazole	–12,96	0,00000031589	High selective
5.	Nystatin	–12,76	0,00000044056	High selective
6.	Isovitexin	–12,65	0,00000052996	High selective
7.	Rutin	–11,85	0,00000206	High selective
8.	Hyperozide	–11,61	0,00000309	High selective
9.	Terbinafine	–11,26	0,00000556	High selective
10.	α -arbutin	–9,40	0,000125	High selective
11.	Lidocaine hydrochloride	–8,59	0,00050139	High selective
12.	Fluconazole	–8,53	0,00056181	High selective
13.	Apigenin	–8,52	0,000567	High selective
14.	(+)-catechin	–7,99	0,00139	Medium selective
15.	Chlorogenic acid	–7,00	0,00738	Medium selective
16.	Quercetin	–4,84	0,28223	Low selective
17.	Ferulic acid	–4,06	1,05	Low selective
18.	Caffeic acid	–3,98	1,22	Low selective
19.	Gallic acid	–3,23	4,29	Low selective
№	1,3- β -glucagon synthetase			
1.	Hypericin	–13,68	0,000000093290	High selective
2.	Isovitexin	–12,92	0,000000340780	High selective
3.	Hyperozide	–12,73	0,000000466120	High selective
4.	Ketoconazole	–12,61	0,000000569480	High selective
5.	Nystatin	–11,94	0,00000176	High selective
6.	Vitexin	–11,68	0,00000274	High selective
7.	Clotrimazole	–9,44	0,00012116	High selective
8.	α -arbutin	–9,17	0,000189	High selective
9.	(+)-catechin	–8,14	0,00108	Medium selective
10.	Fluconazole	–7,71	0,00554	Medium selective
11.	Apigenin	–7,60	0,0512	Low selective
12.	Lidocaine hydrochloride	–7,35	0,00412	Low selective
13.	Chlorogenic acid	–7,00	0,03054	Low selective
14.	Quercetin	–6,20	0,02863	Low selective
15.	Ferulic acid	–6,00	0,02945	Low selective
16.	Caffeic acid	–5,12	0,17781	Low selective

17.	Gallic acid	-2,75	9,65	Low selective
18.	Terbinafine	—	—	Inactive
19.	Rutin	—	—	Inactive
№	thymidylate synthetase			
1.	Ketoconazole	-13,60	0,000000107	High selective
2.	Isovitexin	-13,27	0,000000186	High selective
3.	Vitexin	-12,86	0,000000375	High selective
4.	Hyperozide	-12,81	0,000000407	High selective
5.	Clotrimazole	-11,71	0,00000262	High selective
6.	Rutin	-10,85	0,00001097	High selective
7.	Hypericin	-10,55	0,0000185	High selective
8.	Nystatin	-10,46	0,00002152	High selective
9.	Terbinafine	-9,41	0,00012669	High selective
10.	α -arbutin	-9,10	0,00020504	High selective
11.	Fluconazole	-9,10	0,00020504	High selective
12.	Lidocaine hydrochloride	-7,86	0,00174	Medium selective
13.	Apigenin	-7,70	0,00205	Medium selective
14.	(+)-catechin	-7,64	0,00250	Medium selective
15.	Chlorogenic acid	-6,00	0,04304	Medium selective
16.	Caffeic acid	-5,73	0,06348	Low selective
17.	Quercetin	-5,42	0,10636	Low selective
18.	Ferulic acid	-5,40	0,10700	Low selective
19.	Gallic acid	-5,06	0,19594	Low selective
№	squalene epoxidase			
1.	Clotrimazole	-10,79	0,0000124	High selective
2.	Hypericin	-10,46	0,00002163	High selective
3.	Hyperozide	-8,74	0,00039351	High selective
4.	Vitexin	-8,33	0,00077848	High selective
5.	Ketoconazole	-8,15	0,00107	Medium selective
6.	Isovitexin	-7,74	0,00213	Medium selective
7.	Fluconazole	-7,06	0,00665	Medium selective
8.	Rutin	-6,25	0,0257	Medium selective
9.	Terbinafine	-6,12	0,03286	Medium selective
10.	α -arbutin	-5,80	0,0565	Low selective
11.	Lidocaine hydrochloride	-5,76	0,05998	Low selective
12.	(+)-catechin	-5,52	0,09046	Low selective
13.	Apigenin	-5,51	0,09107	Low selective
14.	Chlorogenic acid	-4,94	0,23825	Low selective
15.	Quercetin	-3,72	1,87	Low selective
16.	Ferulic acid	-3,65	2,11	Low selective
17.	Caffeic acid	-2,93	7,09	Low selective
18.	Gallic acid	-2,44	16,20	Low selective
19.	Nystatin	—	—	Inactive

Notes: ΔG_{bind} – free-binding energy, K_i – concentration inhibited 50% of enzyme activity, green colour – high selective, yellow colour – medium selective, red colour – low selective.

hyperecin (-14,15 kcal/mol), and third one – vitexin (-13,51 kcal/mol).

1,3- β -glucagon synthetase is an enzyme primarily found in fungi and is crucial for synthesizing β -1,3-glucan, a major component of the fungal cell wall (da Nobrega, 2020, p. 5969). The active center of 1,3- β -glucagon synthetase was represented by following amino acids: Tyr29, Tyr255, Asn146, Trp373, Leu304,

Glu292, Rhe258, Asp145, Glu27, Trp373, Glu27, Trp373, Glu92, Phe144. Table 5 shown top three high selective compounds: hyperecin, vitexin and hyperozide as well as the worst selective compounds were terbinafine and rutin, they were not blocked enzyme at all.

Thymidylate synthetase is an enzyme that catalyzes the formation of thymidine monophosphate from deoxyuridine monophosphate. thymidine monophosphate is

one of the four main building blocks of DNA of fungi (Karunaratne, 2017, p. 11–19). Active center was represented by following aminoacids: Arg92, Tyr100, Glu159, Pro37, Leu51, Tyr161, Tyr93, Tyr100, Phe36, Phe67, Ser96, Gly97, Arg71, Lys35. Table 5 demonstrates that the first place (–13,60 kcal/mol) of selectivity was taken by ketoconazole, the second place – isovitexin (–13,27 kcal/mol), and third one – vitexin (–12,86 kcal/mol).

Squalene epoxidase also known as squalene monooxygenase, is a crucial enzyme in the ergosterol biosynthesis pathways. It catalyzes the epoxidation of squalene to 2,3-(S)-oxidosqualene, a key step in the synthesis of ergosterol in fungi (Sukmawaty, 2022, p. 359–367) The active center of squalene epoxidase was represented by following amino acids: Tyr494, Tyr532, Ile528, His522, Ala525, Cys501. Table 5 shown top three high selective

compounds: clotrimazole, hypericin and hyperoside as well as the worst selective compounds was nystatin, which was not not blocked enzyme at all.

The next step of our research was to sum up obtained data mentioned before. All antimicrobial drugs and compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” were conditionally divided into two categories (table 6). 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. Table 6 demonstrates that there was not present any of antimicrobial drugs or biological active compounds that inhibited highly selective all six

Table 6

Schematic classification of antimicrobial drug standards alongside main compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” into two categories

№	Compound	DNA-gyrase	DHFR	Deacytylese	AHS LasI	AHS Rhl	Diguanylate cyclase	№ of inhibition enzymes of “First line of protection”	№ of inhibition enzymes of “Biofilm”
Antimicrobial drug standards									
1.	Clarithromycin							3	1
2.	Chloramphenicol							0	1
3.	Ciprofloxacin							1	0
4.	Levofloxacin							3	0
5.	Ceftriaxone							0	0
6.	Gentamycin							0	0
7.	Azithromycin							3	1
8.	Meropenem							0	0
9.	Cefepime							3	0
10.	Ceftazidime							2	0
11.	Doxycycline							3	2
Compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm”									
1.	Vitexin							3	2
2.	Isovitexin							3	2
3.	Hyperoside							3	1
4.	Rutin							3	2
5.	Quercetin							0	0
6.	Hypericin							3	1
7.	(±)-catechin							1	1
8.	Caffeic acid							0	0
9.	Ferulic acid							0	0
10.	Chlorogenic acid							0	1
11.	Lidocaine hydrochloride							0	1
12.	Clotrimazole							3	0
13.	α-arbutin							3	1
14.	Apigenin							1	1
15.	Gallic acid							0	0

Notes: green colour – high level of selectivity; red colour – lower and medium of selectivity.

mechanisms. The results of the study showed that only doxycycline was highly selective in inhibiting the maximum number of five out of six enzymes of the “first line of defense” and biofilm formation, the next highly selective antimicrobial drugs were clarithromycin and azithromycin, which inhibited four out of six possible target targets. The levofloxacin actively inhibited all enzymes of “first line of defense” such as DNA-gyrase, DHFR, deacytelase. It is also worth noting that only 4 out of 11 widely used antimicrobial agents are highly selective inhibitors of biofilm formation enzymes, which indicates the importance of finding substances that will act highly selectively on target targets of biofilm formation.

Next, we evaluated the theoretical possibilities of antimicrobial activity of the components of the developed anhydrous gel “Hypericu-Derm”. The results showed that, as in the evaluation of synthetic antimicrobial drugs, all targets cannot be inhibited by one compound; it is necessary to use the concept of an integrated approach. The leaders among the presented compounds, which highly selectively inhibited most targets, were vitexin and isovitexin. The second place in the number of inhibited targets was taken by hyperoside, rutin and hypericin. Quercetin, caffeic, ferulic and gallic acid are not highly selective

inhibitors of key targets of the “first line of defense” and biofilm formation, only chlorogenic acid showed itself to be a highly selective inhibitor in relation to the targets of AHS LasI. Also, we would like to note that the enzymes AHS LasI and diguanylate cyclase are the least sensitive targets to the action of the main biologically active substances of the herb extracts of St. John’s wort and hawthorn: hyperoside, rutin, vitexin and isovitexin. To enhance the action of the combinations of hypericin, rutin, vitexin and isovitexin, lidocaine hydrochloride and α -arbutin were added. According to the results of the study shown in table 4, α -arbutin is the most highly selective inhibitor with respect to AHS LasI (–12,11 kcal/mol).

Table 7 shows the summarized results of molecular docking of antifungal standards and components of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” against the target targets of the fungus. In contrast to the results of the inhibition of the targets of gram-negative strains, we found a compound that blocks highly selectively all key targets of the fungus for development and growth, and it turned out to be clotrimazole. In the case of the natural components of the gel “Hypericum-Derm”, we found that vitexin and isovitexin are the only highly selective inhibitors of all targets. Also, we noted that in the case

Table 7

Schematic classification of antifungal drug standards alongside main compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” into two categories

№	Compound	14 α -demethylase	1,3- β -glucagon synthetase	Thymidylate synthetase	Squalene epoxidase	№ of inhibition enzymes
Antifungal drug standards						
1.	Nystatin					3
2.	Ketoconazole					3
3.	Clotrimazole					4
4.	Terbinafine					2
5.	Fluconazole					2
Compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm”						
1.	Vitexin					4
2.	Isovitexin					4
3.	Hyperoside					3
4.	Rutin					2
5.	Quercetin					0
6.	Hypericin					2
7.	($\pm$)-catechin					1
8.	Caffeic acid					0
9.	Ferulic acid					0
10.	Chlorogenic acid					0
11.	Lidocaine hydrochloride					3
12.	Clotrimazole					4
13.	α -arbutin					3
14.	Apigenin					1
15.	Gallic acid					0

Notes: green colour – high level of selectivity; red colour – lower and medium of selectivity.

of a theoretical assessment of the antibacterial action, quercetin, caffeic, ferulic, gallic and chlorogenic acids are not highly selective inhibitors of any of the key mechanisms. Therefore, we have proposed a gel composition that will not only be able to inhibit the growth of resistant gram-negative bacterial strains, but will also actively cope with resistant fungal strains, which is relevant in the treatment of chronic wounds and burns.

Following from the above theoretical results, we concluded that it is necessary to develop and implement the concept of complex use of combinations of synthetic antimicrobial, antifungal agents and extracts of medicinal plants of their isolated individual components. According to the modern protocol for the treatment of infectious diseases (Protokoly likuvannia) only monotherapy with one group of antimicrobial drugs is used, for example, a group of cephalosporins in the treatment of pyelonephritis, but this “treatment” only aggravates the course of the disease, since bacteria are able to adapt and become resistant, due to the fact that cephalosporins do not inhibit all key targets of bacteria, and leave the colonies of bacteria “path” for survival and growth. When using the concepts of complex application of combinations of broad-spectrum antimicrobial or antifungal agents and extracts, we are able to deprive bacterial colonies of the ability to “survive” and adapt, since the complex of drugs will actively affect all key targets of bacterial and fungal activity at once. Also, do not forget that most antimicrobial drugs are hepatotoxic and nephrotoxic, and when using combinations with extracts, it is possible to reduce the toxicity of broad-spectrum antimicrobial drugs.

The next part of our work was to confirm the antimicrobial action of our developed composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” in relation to resistant strains of bacteria *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacae* and fungus *C. albicans*. For this purpose, we obtained extracts of *H. perforatum* herb, *C. monogyna* leaves and flowers, prepared solutions of α -arbutin, clotrimazole in concentrations obtained from

the results of molecular docking, and lidocaine hydrochloride in concentrations of 2%, for the gel to have an anesthetic effect, and also made a ready-made gel consisting of all the above components.

To calculate the theoretical dose, we used the method we developed, which is described in the following works on the study of the anti-inflammatory and antioxidant activity of raspberry leaves (Maslov, 2024, p. 143–155). The essence of this method is that we summed up the molar concentrations of IC50 of those enzymes, where the selected compounds were highly selective, and also calculated the dose IC100. Based on the results obtained, it was found that the concentration for suppressing the activity of bacteria should be 0,00365112 mmol/L or 0,10%, while in the case of clotrimazole, the concentration for complete suppression of fungal growth was 0,00027299178 mmol/L or 0,01% (table 8, 9).

For the standards of comparison we took the drug “Novoimanin”, we received it according to the patent (Drobotko, 1966, p. 1–5), after this solution was diluted with water 10 times and we used this ready solution for comparison, also broad-spectrum antimicrobial drugs were used: clarithromycin, azithromycin, chloramphenicol, ciprofloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, gentamicin, meropenem, doxycycline in concentrations of 0,01 M, and in the case of antifungal drugs: fluconazole in concentrations of 0,01 M (table 10). According to results most of antimicrobial drugs were not effect resistant strains.

The greatest antibacterial effect was exerted by gel of “Hypericum-Derm”. It demonstrated the following inhibition actions: gel towards *P. aeruginosa* (24,0 mm), *A. baumannii* (25,0 mm), *K. pneumonia* (24,0 mm), *E. cloacae* (25,0 mm). Antibacterial effect of gel “Hypericum-Derm” was much higher than its own compounds: α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves, flowers. Moreover, gel “Hypericum-Derm” showed stronger antibacterial effects than drug standards: “Novoimanin”

Table 8

Results of calculation the total theoretical dose of α -arbutin for inhibition bacteria growth

Ligand	DNA-gyrase, mmol/L	DHFR, mmol/L	deacytelase, mmol/L	AHS LasI, mmol/L	AHS RhI, mmol/L	diguanylate cyclase, mmol/L	TOTAL IC50, mmol/L	TOTAL IC100, mmol/L
α -arbutin	0,00093344	0,00019023	0,0007009	0,0000010	Not high selective	Not high selective	0,00182556	0,00365112

Table 9

Results of calculation the total theoretical dose of clotrimazole for inhibition fungi growth

Ligand	14 α -demethylase, mmol/L	1,3- β -glucagon synthetase, mmol/L	thymidylate synthetase, mmol/L	squalene epoxidase, mmol/L	TOTAL IC50, mmol/L	TOTAL IC100, mmol/L
Clotrimazole	0,00000031589	0,00012116	0,00000262	0,0000124	0,00013649589	0,00027299178

and “Levomekol”. Inhibition zones of growth of gel “Hypericum-Derm” was observed in 29% higher than inhibition zones of “Novoimanin” and in 29 to 15% higher than drug “Levomekol” (table 9).

No literature review revealed any previous studies on antibacterial effect of clotrimazole against resistant Gram-negative strains. Clotrimazole caused antibacterial effects on *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacea*, with inhibition zones of 17,0, 21,0, 17,0, 18,5 and 18,0 mm, respectively.

H. perforatum herb and *C. monogyna* leaves and flowers extracts displayed inhibition effect on growth

of the resistant colonies against *P. aeruginosa* (20,0 and 18,5 mm), *A. baumannii* (17,0 and 18,0 mm), *K. pneumonia* (20,5 and 19,0 mm), *E. cloacea* (19,0 and 21,0 mm), and *C. albicans* (17,0 and 20,0 mm).

Lidocaine hydrochloride and α -arbutine displayed the same antibacterial effects against resistant strains, except *C. albicans*. Inhibition zone of growth of the colony by lidocaine hydrochloride was observed 16,0 mm, whereas α -arbutine – 19,5 mm.

Based on the above experimental results, we can see that we have managed to obtain a conditional antimicrobial “panacea” for resistant gram-negative bacteria

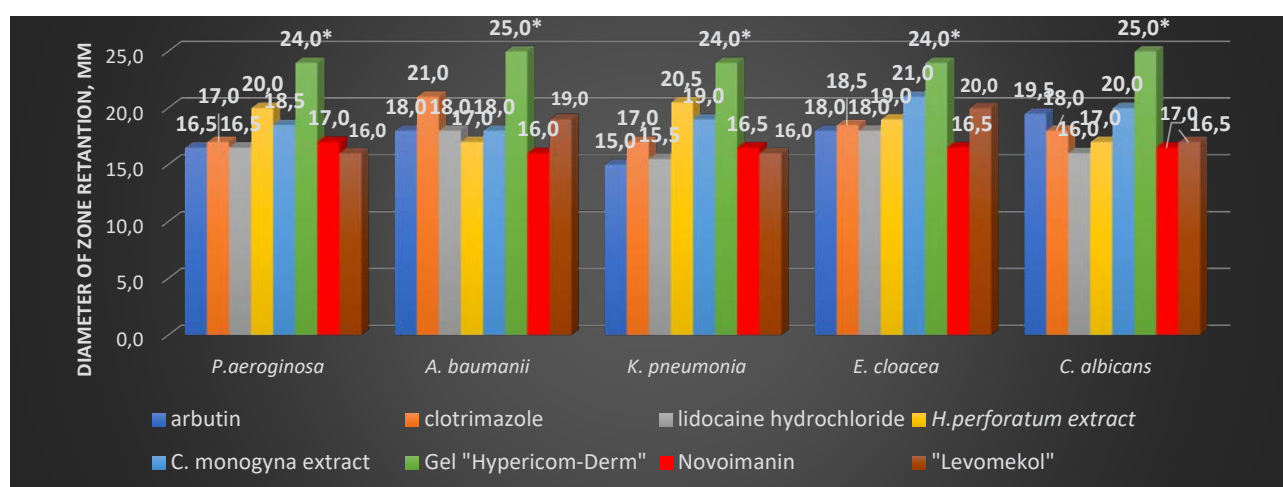


Fig. 3. Antimicrobial activity of α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, *H. perforatum* herb extract, *C. monogyna* leaves and flowers extract, gel “Hypericum-Derm”, “Novoimanin” and drug “Levomekol” against multiresistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacea* и *C. albicans*. (The values are presented as the mean $\pm$ standard deviation. A one-way ANOVA with Tukey post-hoc test was applied. * – means $p < 0,05$)

Table 10

Antibacterial effect of gel “Hypericum-Derm” and antibacterial, antifungal drugs standards against multiresistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacea* и *C. albicans*

Sample	Retardation zone, mm $\pm$ SD				
	<i>P. aeruginosa</i> 18	<i>E. cloacea</i> 17	<i>A. baumannii</i> 150	<i>K. pneumoniae</i> 18	<i>C. albicans</i> 69
Gel “Hypericum-Derm”	24,0 $\pm$ 0,2*	24,0 $\pm$ 0,2*	25,0 $\pm$ 0,2*	24,0 $\pm$ 0,1*	25,0 $\pm$ 0,1*
Clarithromycin	#	#	#	#	–
Azithromycin	#	#	#	#	–
Chloramphenicol	12,5 $\pm$ 0,5	19,5 $\pm$ 0,5	#	#	–
Ciprofloxacin	#	#	#	15,5 $\pm$ 0,5	–
Levofloxacin	#	23,5 $\pm$ 0,5	#	20,5 $\pm$ 0,5	–
Ceftriaxone	#	23,0 $\pm$ 0,2	#	19,5 $\pm$ 0,5	–
Doxycycline	#	#	#	17,0 $\pm$ 0,2	–
Meropenem	#	#	#	16,0 $\pm$ 0,2	–
Gentamycin	#	22,0 $\pm$ 0,2	#	17,5 $\pm$ 0,5	–
Fluconazol	–	–	–	–	18,5
Clotrimazole	–	–	–	–	18,0

Notes: The values are presented as the mean $\pm$ standard deviation. A one-way ANOVA with Tukey post-hoc test was applied. * – means $p < 0,05$, # – growth.

and fungi. This approach to developing a drug composition is based on a theoretical result and is a modern approach for the 21st century. In our subjective opinion, this approach is pioneering and this approach to developing a drug has not previously been described in any available journal indexed in Scopus and Web of Science.

The drug “Novoimanin” for its time is a good drug for the treatment of infected wounds, but modern problems require modern solutions and approaches. Thanks to the use of molecular docking and predicting the pharmacological action of individual substances, we are able to create a conditional “panacea” that can cure at least one disease associated with resistant bacteria and fungi in the treatment of wounds and burns.

We would also like to note that the concept of the complex use of combinations of synthetic antimicrobial, antifungal agents and extracts of medicinal raw materials lies behind the future victory over resistant strains of bacteria and fungi, not only in the case of external use, but also for internal use.

Conclusions. Theoretical and experimental studies were conducted to substantiate the composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” with antimicrobial action against multiresistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacae* and *C. albicans*. According to theoretical studies, it has been shown that no synthetic antimicrobial drug or natural compound is capable of inhibiting all target targets of gram-negative bacterial strains. Clotrimazole, vitexin and isovitexin are theoretically capable of inhibiting all key targets of fungal growth and development. In the course of theoretical research, the composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” was developed, consisting of α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, extract of *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves and flowers. Experimental studies have shown that the developed gel “Hypericum-Derm” is able to actively suppress the growth of resistant strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumonia*, *E. cloacae* and *C. albicans*. Also, for the first time, an approach to the development of a drug with antimicrobial action based on the results of molecular docking prediction was described.

BIBLIOGRAPHY

- CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. URL: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011> (date of access: 22.07.2024).
- da Nóbrega Alves D., Monteiro A. F. M., Andrade P. N., Lazarini J. G., Abílio G. M. F., Guerra F. Q. S., Scotti M. T., Scotti L., Rosalen P. L., Castro R. D. d. Docking Prediction, Antifungal Activity, Anti-Biofilm Effects on *Candida* spp., and Toxicity against Human Cells of Cinnamaldehyde. *Molecules*. 2020. Vol. 25. № 24. P. 5969. <https://doi.org/10.3390/molecules25245969>.
- Gumeniuk K., Lurin I., Tsema I., Malynovska L., Gorobeiko M., Dinets A. Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020. *BMC Surgery*. 2023. Vol. 23. № 1. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01919-6>.
- He M., Min J.-W., Kong W.-L., He X.-H., Li J.-X., Peng B.-W. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*. 2016. Vol. 115. P. 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>.
- Hodgetts T. J., Naumann D., Bowley D. Transferable military medical lessons from the Russo-Ukraine war. *BMJ Military Health*. 2023. P. e002435. <https://doi.org/10.1136/military-2023-002435>.
- Jogula S., Krishna V. S., Meda N., Balraju V., Sriram D. Design, synthesis and biological evaluation of novel *Pseudomonas aeruginosa* DNA gyrase B inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 100. P. 103905. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103905>.
- Kamath P., Paul S., Valdes J., Gil J., Solis M., Higa A., Davis S. C. In vitro analysis of interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* treated with silver sulfadiazine in wound infections. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2024. Vol. 6. № 3. P. 1–5. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae075>.
- Karunaratne K., Luedtke N., Quinn D. M., Kohen A. Flavin-dependent thymidylate synthase: N5 of flavin as a Methylene carrier. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2017. Vol. 632. P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.08.011>.
- Khodakov I. Method for the identification of polyphenols in plant extracts using HPLC. Determination of the composition of soy isoflavones. *Methods Obj Chem Anal*. 2012. Vol. 8. № 2. P. 132–142.
- Kondža M., Brzić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. № 3. P. 644. P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644>.
- Ljungquist O., Nazarchuk O., Kahlmeter G., Andrews V., Koithan T., Wasserstrom L., Dmytriiev D., Fomina N., Bebyk V., Matuschek E., Riesbeck K. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. Vol. 2023. № 7. P. 784–786. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00291-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00291-8).
- Maslov O., Komisarenko M., Ponomarenko S., Osolodchenko T., Marchenko A., Kolisnyk S., Koshovyi O., Komissarenko A. The Application Arbutin in Elimination Resistance of Antibiotics Against Gram-Negative Multi-Drug Resistance Bacteria of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2025. Vol. 36. № 2. P. 236–245. <https://doi.org/10.22146/ijp.13966>.
- Maslov O., Komisarenko M., Ponomarenko S., Osolodchenko T., Kolisnyk S., Koshovyi O., Komissarenko A. The application of arbutin in elimination resistance gram-negative multidrug resistance bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5 (51). P. 38–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.305965>.
- Maslov O., Komisarenko M., Horopashna D., Kolisnyk S., Derymedvid L., Komissarenko A. Theoretical and practical development of the chemical composition and technological production of a *Rubus idaeus* leaves extract with meglumine possessed anti-inflammatory effect. *Fitoterapia*. 2024. № 4. P. 143–155. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-143>.
- Mbarga M. J. A., Podoprigora I. V., Volina E. G., Ermolaev A. V., Smolyakova L. A. Evaluation of Changes Induced in the Probiotic *Escherichia coli* M17 Following Recurrent Exposure to Antimicrobials. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. P. 158–167. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i29b31601>.
- Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2008. Vol. 24. № 1. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>.

Murray C. K., Griffith M. E., Mende K., Guymon C. H., Ellis M. W., Beckius M., Zera W. C., Yu X., Co E.-M. A., Aldous W., Hospenthal D. R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Wound Cultures Recovered From a Combat Support Hospital in Iraq. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2010. Vol. 69. Supplement. P. S102 – S108. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181e44b57>.

Nobakht S. Z., Akaberi M., Mohammadpour A., Tafazoli Moghadam A., Emami A. *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022. Vol. 25. № 9. P. 1045–1058. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.65112.14338>.

Osolodchenko T., Martynov A., Andreieva I., Zavada N., Batrak O., Ryabova I. Antimicrobial effects of pharmaceutical compositions of nisin with auxiliary components. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. Vol. 2. P. 19–23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11636531>.

Pallett S. J. C., Morkowska A., Woolley S. D., Potochilova V. V., Rudnieva K. L., Iungin O. S., Sgro V., Boyd S. E., Reece N., Lambert Z. L., Tan N. K., Mughal N., Moshynets O. V., Moore L. S. P., O'Shea M. K. Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant Gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine : an observational study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2025. Vol. 52. P. 101274. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101274>.

Prajapati J., Goswami D., Dabhi M., Acharya D., Rawal R. M. Potential dual inhibition of SE and CYP51 by eugenol conferring inhibition of *Candida albicans*: Computationally curated study with experimental validation. *Computers in Biology and Medicine*. 2022. P. 106237. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106237>.

PubChem. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Razavi B. M., Fazly Bazzaz B. S. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. Vol. 38. № 6. P. 991–1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-4>.

RCSB PDB : Homepage. URL: <https://www.rcsb.org/>.

Sorg H., Sorg C. G. G. Skin wound healing: of players, patterns and processes. *European Surgical Research*. 2022. Vol. 64. № 2. P. 141–157. <https://doi.org/10.1159/000528271>.

Sukmawaty E., Alfisah N., Masriany M., Hafsan H. Molecular Docking of Shallot (*Allium ascalonicum*) Active Compounds to Lanosterol Enzym 14-Alpha Demethylase and Squalene Monooxygenase for Antifungi Potential Activity. *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia (JKPK)*. 2022. Vol. 7. № 3. P. 359–367. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v7i3.45999>.

Wang P.-H., Huang B.-S., Horng H.-C., Yeh C.-C., Chen, Y.-J. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018. Vol. 81. № 2. P. 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>.

Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації МОЗ України / Ю. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.

Перцев І., Беркало Н., Хуторов С., Постольник В. Значення осмотичних властивостей мазей під час їх використання в медичній практиці. *Вісник фармації*. 2002. Т. 2. № 30. С. 7–10.

Препарат Новоиманин : пат. 179424 CPCP : A61K 35/78. № 721945 ; заявл. 15.03.1961 ; опубл. 08.02.1966. Бюл. № 5.

Протоколи лікування. МОЗ України. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents> (дата звернення: 27.06.2025).

REFERENCES

CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. URL: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011> (date of access: 22.07.2024).

da Nóbrega Alves, D., Monteiro, A.F.M., Andrade, P.N., Lazarini, J.G., Abílio, G.M.F., Guerra, F.Q.S., Scotti, M.T., Scotti, L., Rosalen, P.L., & Castro, R.D.d. (2020). Docking Prediction, Antifungal Activity, Anti-Biofilm Effects on *Candida* spp., and Toxicity against Human Cells of Cinnamaldehyde. *Molecules*, 25(24), 5969. DOI: 10.3390/molecules25245969.

Drobotko, V.H., Derbentseva, N.A., Rabynovych, A.S., Pochynok, S.Y., Aizeyman, B.E., Shvaiher, M.O., Manryk, T.P., Dudko, N.E., Yvanova, N.A., & Suslov, H.V. (1966). *Preparat Novoymanyn – The drug Novoimanin* (Patent SRSR № 179424) [in Ukrainian].

Gumeniuk, K., Lurin, I.A., Tsema, I., Malynovska, L., Gorobeiko, M., & Dinets, A. (2023). Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020. *BMC Surgery*, 23 (1), 1–15. DOI: 10.1186/s12893-023-01919-6.

He, M., Min, J.-W., Kong, W.-L., He, X.-H., Li, J.-X., & Peng, B.-W. (2016). A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*, 115, 74–85. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.09.011.

Hodgetts, T.J., Naumann, D., & Bowley, D. (2023). Transferable military medical lessons from the Russo-Ukraine war. *BMJ Military Health*, Article e002435. DOI: 10.1136/military-2023-002435.

Jogula, S., Krishna, V.S., Meda, N., Balraju, V., & Sriram, D. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel *Pseudomonas aeruginosa* DNA gyrase B inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 100, 103905. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103905.

Kamath, P., Paul, S., Valdes, J., Gil, J., Solis, M., Higa, A., & Davis, S.C. (2024). In vitro analysis of interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* treated with silver sulfadiazine in wound infections. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 6 (3), 1–5. DOI: 10.1093/jacamr/dlae075.

Karunaratne, K., Luedtke, N., Quinn, D.M., & Kohen, A. (2017). Flavin-dependent thymidylate synthase: N5 of flavin as a Methylene carrier. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 632, 11–19. DOI: 10.1016/j.abb.2017.08.011.

Khodakov, I.V. (2012). Method for the identification of polyphenols in plant extracts using HPLC. Determination of the composition of soy isoflavones. *Methods Obj Chem Anal*, 8 (2), 132–142.

Kondža, M., Brizić, I., & Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*, 12 (3), 644. 1–15. DOI: 10.3390/biomedicines12030644.

Ljungquist, O., Nazarchuk, O., Kahlmeter, G., Andrews, V., Koithan, T., Wasserstrom, L., Dmytriiev, D., Fomina, N., Bebyk, V., Matuschek, E., & Riesbeck, K. (2023). Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *The Lancet Infectious Diseases*, 23 (7), 784–786. DOI: 10.1016/s1473-3099(23)00291-8.

Maslov, O., Komisarenko, M., Horopashna, D., Kolisnyk, S., Derymedvid, L., & Komissarenko, A. (2024). Theoretical and practical development of the chemical composition and technological production of a *Rubus idaeus* leaves extract with meglumine possessed anti-inflammatory effect. *Fitoterapia*, (4), 143–155. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-4-143.

Maslov, O., Komisarenko, M., Ponomarenko, S., Osolodchenko, T., Kolisnyk, S., Koshovyi, O., & Komissarenko, A. (2024). The application of arbutin in elimination resistance gram-negative multidrug resistance bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51)), 38–46. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.305965.

- Maslov, O., Komisarenko, M., Ponomarenko, S., Osolodchenko, T., Marchenko, A., Kolisnyk, S., Koshovyi, O., & Komissarenko, A. (2025). The Application Arbutin in Elimination Resistance of Antibiotics Against Gram-Negative Multi-Drug Resistance Bacteria of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 36 (2), 236–245. DOI: 10.22146/ijp.13966.
- Mbarga, M.J.A., Podoprigora, 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.
- Murray, C.K., Griffith, M.E., Mende, K., Guymon, C.H., Ellis, M.W., Beckius, M., Zera, W.C., Yu, X., Co, E.-M. A., Aldous, W., & Hospenthal, D.R. (2010). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Wound Cultures Recovered from a Combat Support Hospital in Iraq. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 69 (Supplement), S102 – S108. DOI: 10.1097/ta.0b013e3181e44b57.
- Nobakht, S.Z., Akaberi, M., Mohammadpour, A., Tafazoli Moghadam, A., & Emami, A. (2022). *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25 (9), 1045–1058. DOI: 10.22038/IJBMS.2022.65112.14338.
- Osolodchenko, T., Martynov, A., Andreieva, I., Zavada, N., Batrak, O., & Ryabova, I. (2024). Antimicrobial effects of pharmaceutical compositions of nisin with auxiliary components. *Annals of Mechnikov's Institute*, 2, 19–23.
- Pallett, S.J.C., Morkowska, A., Woolley, S.D., Potochilova, V.V., Rudnieva, K.L., Iungin, O.S., Sgro, V., Boyd, S.E., Reece, N., Lambert, Z.L., Tan, N.K., Mughal, N., Moshynets, O.V., Moore, L.S.P., & O'Shea, M.K. (2025). Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant Gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine: an observational study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 52, 101274. DOI: 10.1016/j.lanpe.2025.101274.
- Pertsev, Y.M., Berkalo, N.N., Hutorov, S.A., & Postolnyk, V.V. (2002). Znachenye osmotycheskykh svoistv mazei pry ykh yspolzovanny v medytsynskoi praktyke [The Importance of Osmotic Properties of Ointments in Their Use in Medical Practice]. *Visnyk farmatsii – Bulletin of Pharmacy*, 2 (30), 7–10 [in Ukrainian].
- Prajapati, J., Goswami, D., Dabhi, M., Acharya, D., & Rawal, R.M. (2022). Potential dual inhibition of SE and CYP51 by eugenol conferring inhibition of *Candida albicans*: Computationally curated study with experimental validation. *Computers in Biology and Medicine*, 106237. DOI: 10.1016/j.combiomed.2022.106237.
- Protokoly likuvannia [Treatment protocols]. MOZ Ukrainy [Ministry of Health of Ukraine]. Retrieved from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents> (in Ukrainian).
- PubChem. Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Razavi, B.M., & Fazly Bazzaz, B.S. (2019). A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38 (6), 991–1002. DOI: 10.1007/s10096-018-03460-4.
- RCSB PDB: Homepage. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/>.
- Sorg, H., & Sorg, C.G.G. (2022). Skin wound healing: of players, patterns and processes. *European Surgical Research*, 64 (2), 141–157. DOI: 10.1159/000528271
- Sukmawaty, E., Alfisah, N., Masriany, M., & Hafsan, H. (2022). Molecular Docking of Shallot (*Allium ascalonicum*) Active Compounds to Lanosterol Enzyme 14-Alpha Demethylase and Squalene Monooxygenase for Antifungal Potential Activity. *JPKP (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 7 (3), 359–367. DOI: 10.20961/jkpk.v7i3.45999.
- Volianskyi, Y.L., Hrytsenko, I.S., & Shyrobokov, V.P. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [Testing the specific activity of antimicrobial drugs]. metodychni rekomendatsii MOZ Ukrainy [methodological recommendations of the Ministry of Health of Ukraine] [in Ukrainian].
- Wang, P.-H., Huang, B.-S., Horng, H.-C., Yeh, C.-C., & Chen, Y.-J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81 (2), 94–101. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.11.002.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2025

Стаття прийнята до друку 17.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

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;

Minukhin V.V. – experimental research, idea, collection and analysis of literature;

Osolodchenko T.P. – experimental research, idea, conceptualization, methodology;

Kolisnyk S.V. – participation in the writing and editing of the article;

Komisarenko A.M. – methodology, conclusions.

Email address for correspondence with the authors: alexmaslov392@gmail.com

УДК 615.2; 615.32; 615.015.6

Олена КУЧМІСТОВА

кандидат біологічних наук, доцент, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Князів Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (Helen.kuchmistoff@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6028-2463

SCOPUS: 59131647600

RESEARCHER: DAO-6075-2022

Наталія ЗАЯРНИЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», пл. Святого Юра, 3/4, м. Львів, Україна, 79013 (natalia.l.zaiarniuk@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0002-5507-5873

SCOPUS: 56037076700

RESEARCHER: R-2140-2017

Аеліта КРИЧКОВСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», пл. Святого Юра, 3/4, м. Львів, Україна, 79013 (aelita.m.krychkovska@lpnu.ua)

ORCID: 0009-0006-0783-7059

SCOPUS: 55702192400

RESEARCHER: R-2050-2017

Олександр ШМАТЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник фармації України, завідувач кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Князів Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (mavad@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9015-8957

SCOPUS: 57218884493

Вікторія ТАРАСЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Князів Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (vika_tarasenko83@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3614-6752

SCOPUS: 57218884950

RESEARCHER: AAE-3635-2020

Борис СОБЕТОВ

кандидат медичних наук, доцент, лікар-нарколог, член Всесвітньої організації «САА», директор Приватного підприємства «Собет і К», вул. Патріарха Любомира Гузара, 11, м. Львів, Україна, 79017 (bsobetov@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-6874-9558

SCOPUS: 55701263900

Бібліографічний опис статті: Кучмістова О., Заярнюк Н., Кричківська А., Шматенко О., Тарасенко В., Собетов Б. (2025). Обґрунтування складу та висвітлення основних етапів фармацевтичної розробки лікувально-косметичного бальзаму з екстрактом *Ipecacuanhae radix*. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 195–204, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-195>

**ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ
ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНОГО ФІТОЗАСОБУ У ФОРМІ БАЛЬЗАМУ
З ЕКСТРАКТОМ *IPESACUANHAЕ RADIX***

Актуальність. Концепція постійного пошуку й оновлення спектра лікарських форм ніколи не залишалась поза увагою фахівців фармацевтичної галузі. На загальносвітовий фармацевтичний ринок надходять нові високоефективні фармацевтичні продукти із принципово вдосконалим якісно-кількісним складом, покращеними властивостями та можливостями. Зокрема, ідеться про бальзами або лікувальні помади для губ (*Lip Balms or Lipsticks*). Розроблення бальзаму нового складу

займе гідне місце в ланцюжку вже існуючих засобів антинікотинової терапії, адже нікотинова залежність є однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем сьогодення.

Мета дослідження – обґрунтування складу та розроблення нового лікарського засобу, що містить екстракт кореня іпекакуани (*Serphaelis ipescacianha*) у формі бальзаму для губ проти паління.

Матеріал і методи. Використовувалися загальнонаукові та систематичні методи пошуку інформації, зокрема: аналіз, контент-аналіз, моделювання та узагальнення. Дослідження ґрунтувалося на 20 статтях, опублікованих протягом 2016–2024 років, отриманих з електронних баз пошуку даних (Google Scholar, PubMed) і нормативних документів. Розроблені зразки основи бальзаму для губ досліджували за методиками, описаними в Державній фармакопеї України. Допоміжні речовини відповідали вимогам відповідної нормативно-технічної документації.

Результати дослідження. Для практичного застосування був запропонований новий лікарський засіб з екстрактом блювотного кореня у формі бальзаму для губ із принципово покращеним якісно-кількісним складом, покращеними властивостями та потенціалом комбінування різних біологічно активних речовин для досягнення оптимальних фармакологічних ефектів. Контент-аналіз показав доцільність використання екстракту кореня іпекакуани й еметину як активних речовин у бальзамах для губ для лікування нікотинової залежності. Означено максимальний вміст діючих речовин у бальзамі – 10%. Експериментальним шляхом підтверджено аверсивна дія до нікотину. Маркетингові дослідження виявили відсутність на фармацевтичному ринку України традиційних (алопатичних) препаратів, що містять цю рослину. Ґрунтуючись на результатах патентного пошуку, автори запропонували інтенсифікувати процес отримання біологічно активних речовин з іпекакуани за допомогою вдосконаленого методу ультразвукової екстракції. Запропоновано найбільш раціональну технологічну схему екстракції іпекакуани та її алкалоїдів, а також склад основи ASLB. Розроблено оптимальну форму нового лікарського засобу, на основі екстракту *Ipscacianhae radix* у формі бальзаму для губ, що відповідає якісним і кількісним показникам, згідно з вимогами Державної фармакопеї України.

Висновок. Були представлені основні етапи фармацевтичної розробки лікувально-косметичного бальзаму для губ проти паління, що містить екстракт кореня (*S. ipescacianha*). З'ясовано, що перспективним фітозасобом для лікування тютюнопаління є Anti-Smoking Lip Balm, завдяки низці соціальних, психологічних і терапевтичних переваг. Визначено, що екстракт кореня *Serphaelis ipescacianha* і стандартизовані субстанції еметину є перспективними діючими речовинами для застосування у складі засобу аверсивної дії в лікуванні нікотинової залежності.

Ключові слова: лікарський засіб, іпекакуана, бальзам, тютюнопаління.

Olena KUCHMISTOVA

PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh Street, 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (Helen.kuchmistoff@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6028-2463

SCOPUS: 59131647600

RESEARCHER: DAO-6075-2022

Nataliya ZAYARNYUK

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Technology of Biological Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology of the National University of Lviv Polytechnic, Saint George Square, 3/4, Lviv, Ukraine, 79013 (natalia.l.zaiarniuk@lpnu.ua)

ORCID: 0000-0002-5507-5873

SCOPUS: 56037076700

RESEARCHER: R-2140-2017

Aelita KRYCHKOVSKA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Technology of Biological Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology of the National University of Lviv Polytechnic, Saint George Square, 3/4, Lviv, Ukraine, 79013 (aelita.m.krychkovska@lpnu.ua)

ORCID: 0009-0006-0783-7059

SCOPUS: 55702192400

RESEARCHER: R-2050-2017

Olexander SHMATENKO

DPSc, Professor, Honored Worker of Pharmacy of Ukraine, Head of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh Street, 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (mavad@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9015-8957

SCOPUS: 57218884493

Viktoria TARASENKO

DPSc, Professor, Professor at the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh Street, 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (vika_tarasenko83@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3614-6752

SCOPUS: 57218884950

RESEARCHER: AAE-3635-2020

Boris SOBETOV

PhD, Associate Professor, Narcologist, Member of the World Organization of "SAA", Director of the PP "Sobet and K", Patriarch Liubomyr Guzar Street, 11, Lviv, Ukraine, 79017 (bsobetov@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-6874-95558

SCOPUS: 55701263900

To cite this article: Kuchmistova O., Zayarnyuk N., Krychkovska A., Shmatenko O., Tarasenko V., Sobetov B. (2025). Obgruntuvannia skladu ta rozrobka tekhnolohii likuvalno-kosmetychnoho fitozasobu u formi balzamu z ekstraktom *Ipecacuanhae radix* [Substantiation of the composition and development of the technology of a therapeutic and cosmetic phytomedicinal product in the form of a balm with *Ipecacuanhae radix* extract]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 195–204, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-195>

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF A THERAPEUTIC AND COSMETIC PHYTOMEDICINAL PRODUCT IN THE FORM OF A BALM WITH *IPECACUANHAE RADIX* EXTRACT

Actuality. The concept of consistent search and updating of dosage forms has long moved beyond the attention of specialists in the pharmaceutical industry. New, highly effective pharmaceutical products with significantly improved qualitative and quantitative composition, enhanced properties, and capabilities are entering the global pharmaceutical market. In particular, we are discussing balms or therapeutic lipsticks (Lip Balms or Lipsticks). The development of a balm with a new composition will take its rightful place in the chain of existing anti-nicotine therapies, since nicotine addiction remains one of the most serious medical and social problems today.

The purpose of the work. To justify the composition and development of a novel medicinal product containing ipecac (*Cephaelis ipecacuanha*) radix extract in the form of an anti-smoking lip balm.

Material and methods. General scientific and systematic review methods of information retrieval were employed, including analysis, content analysis, modeling, and generalization. The study was based on 20 articles published between 2016 and 2024, obtained from electronic databases (Google Scholar, PubMed), and regulatory documents. The developed lip balm base samples were studied using methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The excipients met the requirements of relevant regulatory and technical documentation.

Research results. A novel pharmaceutical form with ipecac (*C. ipecacuanha*) radix extract was proposed for practical application in the form of a lip balm with improved qualitative and quantitative composition, enhanced properties, and potential for combining various biologically active substances to achieve optimal pharmacological effects. Content analysis indicated the feasibility of using ipecac radix extract and emetine as active substances in the lip balm for treating nicotine addiction. The maximum content of active ingredients in the balm was 10%. The average effect on nicotine has been experimentally confirmed.

Market research revealed the absence of traditional (allopathic) products containing this plant in the pharmaceutical market of Ukraine. Based on patent search results, the authors proposed intensifying the process of obtaining biologically active substances from *ipecacuanha* using an advanced ultrasound extraction method. The most suitable technological scheme for extracting *ipecacuanha* and its alkaloids, and for composing the ASLB base (Anti-Smoking Lip Balm), was proposed. An optimal formulation of the new medicinal product based on *Ipecacuanha* root extract was developed, meeting the qualitative and quantitative indicators of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. The main stages of pharmaceutical development of a therapeutic and cosmetic anti-smoking lip balm containing ipecac (*C. ipecacuanha*) radix extract were presented. A promising herbal remedy for the treatment of tobacco smoking is Anti-Smoking Lip Balm due to its social, psychological, and therapeutic benefits. It was determined that the extract of the *Ipecacuanha* radix and standardized Emetine substances are promising active ingredients for use as part of an advanced agent in nicotine addiction treatment.

Key words: medicine, *ipecacuanha*, lip balm, smoking.

Вступ. Актуальність. Концепція постійного пошуку й оновлення спектра лікарських форм (далі – ЛФ) ніколи не залишалась поза увагою фахівців фармацевтичної науки та практики. Зокрема, на загальносвітовий фармацевтичний ринок надходять нові високоефективні фармацевтичні продукти – як інноваційні, так і більш традиційні, навіть старовинні, але із принципово вдосконаленим якісно-кількісним складом, покращеними властивостями та можливостями. Зокрема, представниками другої групи є бальзами або лікувальні помади для губ (Lip Balms or Lipsticks). Розроблення бальзаму нового складу посяде гідне місце в ланцюжку вже існуючих лікар-

ських засобів (далі – ЛЗ) антинікотинової терапії, серед яких є композиції для перорального застосування у формі інгалятора-спрея для порожнини рота, назального спрею, жувальних гумок/цукерок, сублінгвальних таблеток, карамелі, пастилок, ледянників, трансдермальних пластрів тощо. Усі вони, як підтверджено методами доказової медицини, є дієвими, проте мають деякі недоліки.

Lip Balm – один із лікувально-косметичних засобів широкого споживання; оскільки його використання має соціальні, психологічні та терапевтичні переваги. Згадана ЛФ зручна для прийому й транспортування, чудово вписується в надстрімкий ритм

життя сучасної людини, витісняючи і замінюючи паління. Ця ЛФ дає можливість поєднання різноманітних біологічно активних речовин (далі – БАР) для досягнення оптимального фармакологічного ефекту (Visht et al., 2024; Andersson, Bull, 2024).

Варто зауважити, що нікотинова залежність є однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем сьогодення, найпоширенішим психічним і поведінковим розладом здоров'я людини. Вона занесена до International Classification of Diseases під кодом F17 (F17 ICD Code – Nicotine dependence) та набула характеру глобальної пандемії. Тютюнопаління спричинює летальний наслідок для понад 8 млн людей у всьому світі, приблизно 1,3 млн з них є пасивними курцями. Понад 65 тис дітей щороку помирають від хвороб, пов'язаних із пасивним курінням. Прогнозують, що за збереження сучасних тенденцій кількість смертей від паління у 2050 р. досягне 12,2 млн, з яких 1,62 млн можна уникнути (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>, 2024). У 2003 р. ВООЗ ухвалила Рамкову конвенцію з боротьби проти тютюну (РКБТ ВООЗ). На теперішній час 182 країни є учасницями цієї угоди, Україна ратифікувала Рамкову конвенцію у 2006 р. Ключові пріоритети для просування імплементації РКБТ ВООЗ до 2025 р. визначає Глобальна стратегія прискорення контролю над тютюном (<https://www.ukrinform.ua/rubric-health/3828112.html>, 2025). Заходи, спрямовані на зменшення поширеності паління, передбачені Цілями сталого розвитку України на період до 2030 р. (<https://www.president.gov.ua/documents/7222019-29825>, 2024). Натеper вони активно впроваджуються на місцях: в областях, населених пунктах, установах.

Згідно з рекомендаціями The European Network For Smoking And Tobacco Prevention (ENSP), соціально значущими способами допомогти кинути палити є консультування та доступна фармакотерапія. Протягом останніх років значні зусилля науковців були спрямовані на посилення ефективності препаратів для відмови від паління. На додаток до монотерапії, для підвищення успіху в боротьбі з палінням можуть використовуватись поєднання різних видів фармакотерапії. Для здійснення успішного лікування пропонуються додаткові стратегії розроблення нових ліків, як-от: пролонгація дії ЛЗ; регулювання дозування для уникнення побічних ефектів; використання лікарської рослинної сировини (далі – ЛРС) і відповідних фітопрепаратів, інші пропозиції, які підвищують ефективність такої терапії. Створення нових зручних і цікавих для пацієнта ЛФ є одним зі шляхів цієї стратегії.

Мета дослідження – обґрунтування складу та розроблення технології перспективного лікувально-косметичного фітозасобу у формі anti-smoking lip balm (далі – ASLB) з екстрактом *Ipecacuanhae radices*. У процесі комплексного дослідження було поставлено низку завдань: 1) обґрунтувати вибір ЛРС; 2) провести маркетингове дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо ЛЗ на основі іпекакуани; 3) проаналізувати матеріали патентного пошуку щодо екстрагування діючих речовин (далі – ДР) із коренів іпекакуани (*Ipecacuanhae radices*); 4) вибрати найбільш придатну методику та запропонувати оптимальну технологічну схему одержання ДР; 5) отримати зразки бальзамів і запропонувати оптимальний склад ASLB для застосування в терапії нікотинової залежності.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами для бібліографічного дослідження були наукові статті, що є у вільному доступі через пошукові системи *Google Scholar*, *PubMed*, *MDPI Journal List* тощо; патенти з бази *Google Patent Search*, нормативно-правові документи, інтернет-ресурси. Під час проведення експериментальних досліджень авторами використані активні фармацевтичні інгредієнти – порошок кореня іпекакуани (Shanxi, China), допоміжні речовини – бджолиний віск, масло ши, гліцерин, ланолін (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), олія кокосова, олія пшеничних зародків, олія рицинова, ретинолу ацетат, токоферолу ацетат (Sigma-aldrich, Germany). У роботі застосовувались метааналіз і контент-аналіз для вивчення літературних джерел. Технологічні та фізико-хімічні показники бальзаму визначали за загальноприйнятими методиками згідно з Державною фармакопеею України (далі – ДФУ) (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2020).

Результати дослідження та їх обговорення. У науковій літературі трапляються різні, дуже близькі за значенням назви вибраної нами ЛФ: *Lipstick*, *Lip Balm*, *Classic Lip Balm Medicated*, *Carmex Classic Lip Balm Stick*, *Medicated Lip Balm Stick* тощо. За складом вони максимально наближені до жирних кремів. Класичний набір інгредієнтів бальзаму для губ містить: воски (бджолиний або карнаубський); тверді масла (ши, жожоба, кокоса, какао, макадамії); рідкі рослинні олії (рицинову, зародків пшениці, виноградних кісточок); подеколи нафтопродукти (церезин, парафін); емульгатори (лецитини, ланолін); ефірні олії як антисептики й ароматизатори (Lemon oil, Peppermint oil); речовини для забезпечення УФ-захисту (Sun Protection Factor, SPF, найчастіше оксиди титану та цинку, лігнін); антиоксидантні сполуки (фенолкарбонові кислоти, фітоестрогени, тритерпени);

синтетичні або природні пігменти; вітаміни (А, Е, F, К) тощо. Деякі речовини мають комбіновані властивості, як, наприклад, кумарини й антоціани, що належать до барвників і антиоксидантів (Visht et al., 2024). Вміст компонентів різний – від 15 до 30 позицій. Аналіз наукових джерел свідчить про наявність нових розробок бальзамів для губ і помад із неочікуваними характеристиками: трансдермальною дією, незвичних кольорів, із вмістом канабіса тощо. На підставі проведеного контент-аналізу можна стверджувати, що натеper основний склад базового Lip Balm і технологічна схема його виготовлення сформовані досить чітко. Проте сучасні вимоги фармацевтичного ринку змушують постійно вдосконалювати формули та технології для отримання більш раціональної рецептури та форми ЛЗ, що свідчить про актуальність нашої розробки.

Першим завданням проведеного дослідження стало обґрунтування вибору рослинного об'єкта як вихідної ЛРС з метою виділення діючих речовин для ASLB.

Іпекакуана (*Cephaelis ipecacuanha*, представник ботанічної родини Маренових – *Rubiaceae*, вид роду *Carapichea*). Латинська назва рослини загальноприйнята, хоча її ботанічний опис проводився декількома науковцями, кожен із яких застосовував власну назву (Andersson, Bull, 2024). Загалом історія застосування іпекакуани триває понад чотири століття, вона використовувалась корінним населенням Бразилії ще до 1600-х рр. Із часом було встановлено, що корінь іпекакуани містить потужні БАП. Суттєво пізніше, завдяки більш сучасним методам дослідження, інформація стосовно якісно-кількісного складу кореня *C. ipecacuanha* розширювалась. Доведено вміст тритерпенових сапонінів (2%), глюкозиду іпекуаніну (0,4%), фітостеринів, сапонінів, холіну, органічних кислот (лимонна, яблучна), крохмалю та ізохінолінових алкалоїдів (2,7–3,7%), серед яких є еметин (1,3%), цефаелін (0,25%), криптопін, псіхотрин, аметамін, протоemetin. Основними вважаються еметин і цефаелін, загальний вміст яких серед усіх алкалоїдів становить понад 84,5% (Mondal, Moktan, 2020).

Батьківщиною іпекакуани є Бразилія. Натеper її вирощують у Центральній і Південній Америці: на півночі Бразилії, Колумбії, Нікарагуа, Коста-Ріки, Панами. Рослина культивується в азіатських країнах, Індії, Малайзії, Бірмі, Новій Зеландії. Світове виробництво кореня становить понад 100 т/рік.

ЛРС є корінь іпекакуани (*Ipecacuanha radix*). Усі необхідні заготівельні етапи є традиційними для підземних органів лікарських рослин. Вимоги до ознакової сировини наведено у відповідній монографії

ДФУ, яка також містить монографії на іпекакуани екстракт рідкий стандартизований (*Ipecacuanhae extractum fluidum normatum*) та іпекакуани настоянку стандартизовану (*Ipecacuanhae tinctura normata*) (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2020).

У фармації традиційно використовують фітопрепарати з кореню *C. ipecacuanha* й одержані з нього еметин і цефаелін. Еметин – відомий антипрозоїчний засіб, який використовується за важких форм кишкового і позакишкового амєбіазу, інших важких захворювань (шистосомоз, опісторхоз) (Sidney, Simon, 1918). Алкалоїди еметин і цефалін можуть бути застосовані як відхаркувальні, блювотні, протидіарейні, противірусні (вірус Зіка, вірус Ебола, вірус Денге), протималарійні, протилейшманійні та протиракові засоби (Patel K., Patel D., 2021). Фітопрепарати іпекакуани у країнах з її традиційним вирощуванням використовують у лікуванні дизентерії, бронхіту, гельмінтів, захворювань крові, лейкемії; для полегшення прорізування зубів у дітей, а також як блювотний, відхаркувальний, кровоспинний і дезінфікуючий засіб. Їх також застосовують зовнішньо на місця укусів отруйних комах і скорпіонів (Sidney, Simon, 1918). Натеper медичне використання *Ipecacuanha radix* скоротилося через токсичність, тому все більше розробників звертають увагу на відповідні гомеопатичні засоби.

Спостереження за пацієнтами, що приймають препарати іпекакуани, ведуться тривалий час, серйозні ускладнення (аспіраційна пневмонія, розриви шлунково-стравохідного каналу та шлунка, кардіоміопатія) є рідкісними. Поширені побічні ефекти іпекакуани, еметину та цефаеліну включають нудоту, блювоту та біль у м'язах. Сироп іпекакуани може спричинити млявість, сонливість, діарею, лихоманку та дратівливість. Одним із побічних ефектів є несприйняття організмом алкоголю через здатність препарату блокувати альдегіддегідрогеназу.

Ця властивість стала основою для застосування *Ipecacuanha radix* як засобу аверсивної дії в терапії алкогольної залежності. Окрім цього, за ентєрального введення ЛЗ, що містять еметин, відбувається стимуляція рецепторів слизової оболонки шлунка, рефлекторне збудження блювотного центру кори головного мозку (відділ довгастого мозку), з яким пов'язана спеціальна хеморецепторна зона (пускова або тригерна). Наявність гірко-смаку та подразнювальної дії еметину рефлекторно спричиняє відчуття нудоти й акт блювання, а внаслідок контакту з нікотинном розвиваються додаткові неприємні відчуття (сухість у роті, зміна смаку тютюнового диму, запаморочення) (Sidney, Simon, 1918). Відомо, що фор-

мування умовно-рефлекторної реакції огиди є дру-гою за поширеністю причиною рекомендації лікарем необхідності акту блювання – екстреної евакуації вмісту шлунка. Першою причиною, безумовно, є видалення недоброякісних продуктів, отрут осо-бливо в разі неможливості проведення промивання шлунка. Отже, як екстракт кореня *C. ipescacuanha*, так і еметин є перспективними ДР для застосування у складі ЛЗ аверсивної дії для лікування нікотинової залежності.

Наступним кроком було маркетингове дослі-дження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо ЛЗ на основі іпекакуани. За даними із сайтів аптеч-них мереж («Перша соціальна аптека», <https://1sa.com.ua/homeopaticheskie-препарати>; [Tabletki.ua](https://1sa.com.ua/homeopaticheskie-препарати), <https://tabletki.ua/>; «Аптека доброго дня» <https://www.add.ua/>; «Здравиця», <https://zdravica.ua/>, інші), на фармацевтичному ринку України відсутні ало-патичні засоби, що містять іпекакуану, але наявна лінійка гомеопатичних засобів (табл. 1).

Таблиця 1

Зареєстровані та наявні в Україні ЛЗ на основі *C. ipescacuanha* (станом на 15 листопада 2024 р.)

№	Назва ЛЗ, вміст іпекакуани	Реєстрація в Україні	Виробник та країна походження	Показання до застосування	ЛФ, наявність, ціна, категорія відпуску
1	Filosof, комплексний гомеопатичний препарат, містить <i>Radix Ipecacuanhae</i> .	UA/3402/01/01 № 306, 24 червня 2005 р.	Фортс Лабораторієс Пвт. Лтд., Індія.	Застосування в лікуванні кашлю та застудних захворювань.	Сироп по 100 мл у флак., немає в наявності.
2	Influcid, комплексний гомеопатичний препарат, містить <i>Ipecacuanha D3</i> , 25 мг.	UA/6740/01/01 № 2378, 29 грудня 2022 р.	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ/ Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG., Німеччина.	Профілактика і лікування грипоподібних інфекцій, що супроводжуються лихоманкою та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, підтримуюче лікування грипу.	Табл. № 40 (20 x 2), від 212,87 грн, без рецепта.
3	Mucoza compositum, комплексний гомеопатичний препарат, 1 ампл. містить 22 мкл <i>Cephaelis ipescacuanha D8</i> .	UA/2946/01/01 № 2128, 1 жовтня 2021 р.	Heel, Німеччина.	Лікування запальних і ерозивно-виразкових процесів слизової оболонки ШКТ, сечостатевого шляху, верхніх і нижніх дихальних шляхів, а також дисбіозу кишечника.	Розчин для ін'єкцій, ампл. 2,2 мл, № 5, від 1 269,30 грн, за рецептом.
4	Stodal, комплексний гомеопатичний препарат, 100,0 г містить 0,95 г <i>Ipeca 3CH</i> .	UA/9346/01/01 № 773, 25 квітня 2023 р.	Laboratoires Boiron, Франція.	Комплексне симптоматичне лікування продуктивного та непродуктивного кашлю в дорослих і дітей.	Сироп по 100 мл у флак., від 218,99 грн, без рецепта.
5	Ovarium compositum, комплексний гомеопатичний препарат, 1 ампл. Містить 22 мг <i>Psychotria ipescacuanha D6</i> .	UA/3973/01/01 № 2022, 28 листопада 2023 р.	Heel, Німеччина.	У разі порушень метаболізму, пов'язаних зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів. Регулює рівень жіночих статевих гормонів, чинить метаболічну, седативну та протизапальну дію.	По 2,2 мл, № 5, в ампл., від 864,50 грн, без рецепта.
6	Bronchalis, комплексний гомеопатичний препарат, 1 табл. містить 30 мг <i>Cephaelis ipescacuanha D4</i> .	UA/1932/01/01 № 1886, 19 жовтня 2022 р.	Heel, Німеччина	Лікування гострих, хронічних запальних і обструктивних захворювань дихальних шляхів, бронхіту, плевриту, трахеїту, кашлю курця, бронхіальної астми.	Табл. № 50 в конт., від 190 грн, без рецепта.
7	Broncho-Gran, комплексний гомеопатичний препарат, 10,0 г містить 20 мг <i>Ipecacuanha 200 CH</i> .	UA/2946/01/01 № 2128, 1 жовтня 2021 р.	National Homeopathic Union, Ukraine.	Лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем; лікування та профілактика рецидивів ларингітів, трахеїтів, бронхітів.	Гранули по 10 г в пенал., від 106,00 грн, без рецепта.

Фітопрепарати на основі іпекакуани дуже популярні в деяких країнах, зокрема, можна придбати сироп, виготовлений в Індії DC LABS LIMITED (<https://www.gnhindia.com/products/canada-drug-din/ipescac-syrup-d-c-labs-limited-144>, 2024). Доступні гомеопатичні засоби, наприклад лінійка продуктів торгової марки “Willmar Schwabe”, засоби для аюрведичного лікування. В Італії відомим є 7% сироп Марко Віті (італ. *Ipecacuana Marco Viti 7% sciroppo*).

Ipecacuanha Liquid Extract Standardized та 10% сироп випускає Канадська компанія під маркою “Jack & Jill Cough” (<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ipescac-syrup-oral-route/description/drg-20064363>, 2024).

Також у Канаді іпекакуану як інгредієнт дозволено продавати без рецепта в упаковках по 1 рідкій унції (30 мл) для екстреного використання, щоб стимулювати блювоту в разі отруєння (Smajlović, Ducic, 2021).

Сироп іпекакуани використовується у ветеринарії (Van Hedger et al., 2018), а також випускається виробниками для використання лише в наукових дослідженнях, зокрема для кондиціонування блювоти в лабораторних умовах (<https://www.benchchem.com/product/b600492>, 2024). Для досліджень *in vitro* можна придбати продукт компанії “BenchChem” (<https://patents.google.com/patent/CN102633793B/en>, 2024). Отже, представлена інформація дає нам можливість припустити, що як ДР у складі бальзаму може бути використано стандартизовані субстанції еметину або екстракт *Ipecacuana radix*.

Наступне завдання нашого дослідження – проаналізувати матеріали патентного пошуку щодо їх отримання. Відомим (традиційним, загальноприйнятим) методом одержання екстракту іпекакуани є мацерація. Для інтенсифікації процесу можна використовувати більш прогресивний метод ультразвукової (далі – УЗ) екстракції. УЗ-хвилі спричинюють механічні коливання, що сприяють розриву клітинних стінок ЛРС, пришвидшують і покращують вивільнення БАР. Відомі сучасні способи одержання екстрактів іпекакуани та виділення її алкалоїдів, що відрізняються за технологічними умовами, однак екстрагування БАР здійснюється саме за допомогою УЗ-екстракції (<https://patents.google.com/patent/CN102743466B/en>, 2024).

Нами було розроблено принципову технологічну схему (далі – ПТС) для одержання екстракту іпекакуани та її алкалоїдів (рис. 1–2).

Як видно з ПТС, обов’язковими розглядаються такі стадії: УЗ-екстракції (рис. 1, поз. 1), поетапне фільтрування ЛРС для цілковитого видалення залишків (рис. 1, поз. 2–3).

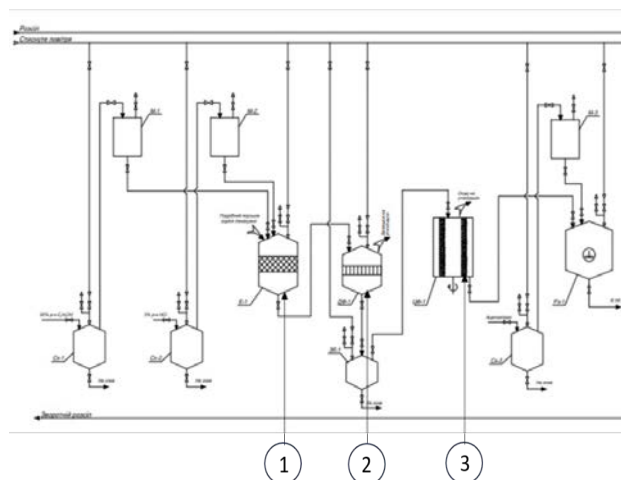


Рис. 1. Технологічна схема одержання БАР з іпекакуани.

Лист 1. Важливі операції: 1 – ультразвукова екстракція; 2 – фільтрація на нутч-фільтрі; 3 – фільтрація на центрифугі

Для виділення алкалоїдів пропонуємо низку додаткових операцій, серед яких обов’язковим є розділення з використанням зазвичай хроматографічного методу (рис. 2, поз. 4) та збір алкалоїдів (рис. 2, поз. 5). Уважаємо за потрібне наголосити на проведенні зміни рН, додаванні розчинників, деяких інших операцій, які можуть бути різними. Отже, технологічна складність одержання екстракту *Ipecacuana radix* значно менша, ніж отримання алкалоїдів.

Окрім того, як показано вище, екстракт кореня *C. ipecacuana*, окрім ізохінолінових алкалоїдів, містить значну кількість цінних БАР, і саме екстракт використовується в наукових дослідженнях для створення штучної нудоти та блювоти. Тому як ДР у складі ASLB було вибрано *Extractum Ipecacuanae siccum* (далі – EIS) (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2020). За результатами огляду патентів прототипом ASLB було вичленено композицію проти тютюнопаління у формі бальзаму для губ, яку можна застосовувати як засіб нікотинозамісної або аверсивної терапії (<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1371911>, 2024).

Як видно з опису патенту, вміст ДР може бути в досить широких межах, із цією метою може використовуватись субстанція, що одержується шляхом екстрагування з ЛРС.

Незважаючи на те, що ASLB має бути застосований лікарем-наркологом як засіб аверсивної дії, застосування його не повинно спричиняти неприємні відчуття в пацієнтів. Тому основа означеного бальзаму має бути не лише якісною, але й приєм-

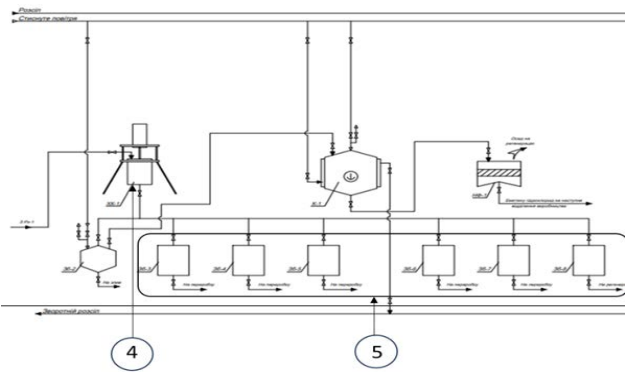


Рис. 2. Технологічна схема одержання БАР з іпекакуани.
Лист 2. Важливі операції: 4 – хроматографічне розділення; 5 – відокремлення алкалоїдів

ною для застосування. Вибрано три модельні зразки основ для помад, склад яких наведено в табл. 2.

Масла можуть бути замінені на масла макадамії, какао й манго; окрім зазначених олій, можуть бути використані також оливкова й олія з виноградних кісточок; віск бджолиний може бути замінений на віск карнаубський. Додавання парфумерних композицій не передбачено, оскільки стійка відраза формується не тільки до діючих компонентів, але й до смаків і запахів. Якість зразків була перевірена відповідно до вимог ДСТУ та вимог Євросоюзу (https://www.ksv.biz.ua/GOST/DSTY_ALL/DSTY3/dsty_4774-2007.pdf, 2024; www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22716:ed-1:v2:en, 2024).

Було вибрано зразок № 3, оскільки він мав найкращі органолептичні та технологічні показники. Необхідно зазначити, що незважаючи на те, що якість зразків основ і кінцевого продукту оцінювалась згідно з вимогами ДСТУ та вимогами Євросоюзу (https://www.ksv.biz.ua/GOST/DSTY_ALL/DSTY3/dsty_4774-2007.pdf, 2024;

www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22716:ed-1:v2:en, 2024), ASLB не може бути використаний як косметична продукція щоденного застосування, оскільки якісно-кількісний склад косметичного продукту має бути на 100% безпечним (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>, 2021). ASLB на основі екстракту іпекакуани призначена для використання в наукових дослідженнях, і, зрештою, для застосування як засобу аверсивної дії в комплексній терапії під наглядом лікаря.

Заключним важливим кроком був вибір кількісного вмісту ДР. Вища разова доза EIS становить 0,1 г, вища добова – 0,4 г. Дослідним шляхом визначено, що маса бальзаму, нанесеного на губи за один раз, становить: середня – 0,01055 г, максимальна – 0,025 г. Виходячи з результатів контент-аналізу, приймаємо максимальний вміст ДР в бальзамі – 10 %. Отже, максимальна кількість EIS за разового нанесення на губи не перевищує 0,0025 г. Окрім того, оскільки нікотин підсилює неприємні відчуття, що виникають під час застосування засобів на основі іпекакуани, уміст ДР може бути зменшено.

Отже, виготовлено зразки ASLB із різним умістом EIS, у пілотному режимі на добровольцях експериментаторів (авторах дослідження) експериментально підтверджено, що йому притаманна аверсивна дія до нікотину.

Висновки

1. Опрацьовано та представлено основні етапи фармацевтичної розробки перспективного лікувально-косметичного засобу у формі бальзаму для губ проти тютюнопаління на основі рослини *C. ipecacuanha*.

2. Вивчено шляхом застосування метааналізу наукових статей і патентів основні лікувальні властивості означеної рослини, узагальнено відповідні фармакогностичні та фармакологічні характеристики.

Таблиця 2

Склад основи ASLB

Складники субстанції	Зразок № 1, % мас.	Зразок № 2, % мас.	Зразок № 3, % мас.
Бджолиний віск	55,6	44,0	23,0
Масло ши	10,0	10,0	15,0
Олія кокосова	10,0	10,0	15,0
Олія пшеничних зародків	12,0	12,0	15,0
Олія рицинова	12,0	12,0	15,0
Ланолін	1,2	12,0	12,0
Гліцерин	–	–	5,0
Ретинолу ацетат (масляний розчин вітаміну А)	–	8 000 МО*	8 000 МО*
Токоферолу ацетат (масляний розчин вітаміну Е)	–	0,008**	0,008**

* – Ретинолу ацетат призначати внутрішньо за 10–15 хвилин після їжі та зовнішньо. 1 мл препарату містить 100 000 МО (25 кр.) вітаміну А. 1 крапля із пробки-крапельниці містить приблизно 4 000 МО вітаміну А;
** – 2 кр. 100 мг на 1 мл. 1 мл – 25 кр. 2 кр. відповідно.

3. Структуровано спектр гомеопатичних ЛФ з умістом *C. ipecacuanha*, бальзам для губ у цьому переліку відсутній. Обґрунтовано вибір основної ДР для розробленого ЛЗ.

4. Експериментальним шляхом розроблено основу бальзаму з оптимальним якісно-кількісним вмістом компонентів, опрацьовано оптимальну рецептуру нового ЛЗ на основі екстракту *Ipecacuanhae radix*.

5. На основі аналізу матеріалів патентного пошуку щодо екстрагування ДР з означеної ЛРС вибрано найбільш придатну методику, запропоновано оптимальну технологічну схему одержання ДР і оптимальний склад ASLB для застосування в терапії нікотинової залежності.

6. У результаті проведеного контент-аналізу визначено максимальний вміст діючих речовин у бальзамі – 10%. Експериментально підтверджена аверсивна дія до нікотину.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується розроблення інших комбінованих ЛЗ із зазначеною рослинною сировиною, проведення фармакологічних досліджень, опрацювання методів контролю якості основних фармакокінетичних показників, щодо вивільнення діючих речовин із ЛЗ із вмістом іпеакауани. Проведене дослідження розглядається як посильний внесок українських науковців у забезпечення належної фармакотерапії для вирішення проблеми тютюнопаління.

ЛІТЕРАТУРА

- Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі: ДСТУ 4774:2007. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. URL: https://www.ksv.biz.ua/GOST/DSTY_ALL/DSTY3/dsty_4774-2007.pdf.
- Іпеакауани екстракт рідкий, стандартизований. Іпеакауани корені. Іпеакауани настойка стандартизована. Державна Фармакопея України. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Вид 2. Доп. 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. С. 426–430.
- На схвалення Технічних правил для косметичної продукції : резолюція Кабінету Міністрів України від 20 січня 2021 р. № 65. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>.
- Помада проти тютюнопаління : пат. 135844. Україна. № u2019 00656; опубл. 25.07.2019. Бюл. № 15. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1371911/>.
- Про затвердження Порядку здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів, визначення методів їх використання : наказ МОЗ України від 2 червня 2003 р. № 243. *Офіційний вісник України*. 2003. № 36 (179). С. 1790. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0752-03#Text>.
- Про затвердження Порядку організації надання реабілітаційної допомоги на реабілітаційних маршрутах : наказ МОЗ України від 16 листопада 2022 р. № 2083. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates>.
- Про Цілі сталого розвитку України на період до 2030 р. : Указ Президента України від 30 вересня 2019 року № 722. *Сайт офіційного інтернет-представництва*. 2019. URL: <https://www.president.gov.ua/documents/7222019-29825>.
- 180 країн домовились про посилення боротьби з тютюнопалінням. *UkrInform*. 20 лютого 2025 р. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-health/Португалія3828112.html>.
- Good Manufacturing Practices for Cosmetics. ISO 22716. 2024. URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22716:ed-1:v2:en>.
- Ipecac syrup. *BenchChem*. URL: <https://www.benchchem.com/product/b600492>.
- Ipecac Syrup. *GNH India*. 2024. URL: <https://www.gnhindia.com/products/canada-drug-din/ipcac-syrup-d-c-labs-limited-144>.
- Ipecac syrup (oral route). *Mayo Clinic*. 2025. URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ipcac-syrup-oral-route/description/drg-20064363>.
- Ipecac refining technology: pat. CN102743466B China. Publ. 01.29.2014. URL: <https://patents.google.com/patent/CN102743466B/en>.
- Mondal S., Moktan S. A Paradoxically Significant Medicinal Plant Carapichea ipecacuanha: A Review. *IJPER*. 2020. № 54 (2). P. 56–66. DOI: 10.5530/ijper.54.2s.61.
- Patel K., Patel D. K. Health Benefits of Ipecac and Cephaeline: Their Potential in Health Promotion and Disease Prevention. *Curr. Bioact. Comp.* 2021. № 17 (3). P. 206–213. DOI: 10.2174/1573407216999200609130841.
- Preparation method for extracting and separating emetini hydrochloridum and cephaeline hydrochloride from ipecace: pat. CN102633793B. China. Publ. 06.04.2014. URL: <https://patents.google.com/patent/CN102633793B/en>.
- Sidney K., Simon S. K. Comparative Value of Ipecac and its Alkaloids in Treatment of Intestinal Endamebiasis. *JAMA*. 1918. № 71 (25). P. 2042–2046. DOI: 10.1001/jama.1918.02600510010003.
- Smajlović A., Ducic N. The use of Ipecacuanha root in veterinary and human medicine. *Veterinaria*. 2021. № 70 (3). P. 365–372. DOI: 10.51607/22331360.2021.70.3.365.
- Tobacco. *World Health Organization Overview*. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
- Van Hedger K., Cavallo J. S., Ruiz N. A., de Wit H. Conditioning nausea in a laboratory setting : A pilot study. *bioRxiv*. 2018. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/243121v1.full>.
- Visht S., Salih S., Mohammed D. A., Abduljabbar A. A., Hama S. J., Khudhair I. A. Formulation and Evaluation of Lip Balm Using Different Herbal Pigments. *Pharmacognosy Research*. 2024. № 16 (2). P. 367–375. DOI: 10.5530/pres.16.2.46.
- Carapichea ipecacuanha* (Brot.) *Flora Mesoamericana* / L. Andersson, Kew Bull. *Wfo*. 2025. URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000336046>.

REFERENCES

- Good Manufacturing Practices for Cosmetics (2024). ISO 22716. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22716:ed-1:v2:en>.
- Ipekakuany ekstrakt ridkyi, standartyzovanyi. Ipekakuany koreni. Ipekakuany nastoika standartyzovana. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. [Ipecacuana extract liquid, standardized. Ipecacuana roots. Ipecacuana tincture is standardized. State Pharmacopoeia of Ukraine]. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". 2-e vyd. Dop. 4. Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines", 2020. S. 426–430 [in Ukrainian].
- Ipecac refining technology: pat. CN102743466B China. Publ. 01.29.2014. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/CN102743466B/en>.
- Ipecac syrup. *BenchChem*. Retrieved from <https://www.benchchem.com/product/b600492>.
- Ipecac Syrup. *GNH India*. 2024. Retrieved from <https://www.gnhindia.com/products/canada-drug-din/ipcac-syrup-d-c-labs-limited-144>.
- Ipecac syrup (oral route). *Mayo Clinic*. 2025. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ipcac-syrup-oral-route/description/drg-20064363>.
- Mondal, S., & Moktan, S. (2020). *A Paradoxically Significant Medicinal Plant Carapichea ipecacuanha: A Review*. IJPER. 54 (2). 56–66. <https://doi.org/10.5530/ijper.54.2s.61>.
- Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennia Poriadku zdiisnennia medyko-biologichnoi otsinky yakosti ta tsinnosti pryrodnykh likuvalnykh resursiv, vyznachennia metodiv yikh vykorystannia", pryiniaty 2 chervnia 2003 r. № 243 [Order of the Ministry of Health of Ukraine on the approval of the Procedure for the medical and biological assessment of the quality and value of natural medicinal resources, determining the methods of their use from June 2 2003, № 243]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy – Official Gazette of Ukraine*. 2003. 36, 179. St. 1790. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0752-03#Text> [in Ukrainian].
- Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennia Poriadku orhanizatsii nadannia reabilitatsiinoi dopomohy na reabilitatsiinykh marshrutakh", pryiniaty 16 lystopada 2022 r. № 2083 [Order of the Ministry of Health of Ukraine on the approval of the Procedure for the provision of rehabilitation assistance on rehabilitation routes from 16 November 2022, № 2083]. Retrieved from <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates> [in Ukrainian].
- Patel, K., & Patel, D.K. (2021). *Health Benefits of Ipecac and Cephaeline: Their Potential in Health Promotion and Disease Prevention*. Curr. Bioact. Comp. 17 (3), 206–213. <https://doi.org/10.2174/1573407216999200609130841>.
- Preparation method for extracting and separating emetini hydrochloridum and cephaeline hydrochloride from ipecace: pat. CN102633793B. China. Publ. 06.04.2014. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/CN102633793B/en>.
- Rezolyuciya Kabinetu Ministriv Ukraini Na skhvalenni Tekhnichnih pravil dlya kosmetichnoyi produkciyi, pryiniaty 20 sichnya 2021 r. № 65 [On the approval of the Technical Regulations for cosmetic products: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 65 dated January 20, 2021]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text> [in Ukrainian].
- Sidney, K., & Simon, S.K. (1918). *Comparative Value of Ipecac and its Alkaloids in Treatment of Intestinal Endamebiasis*. JAMA. 71 (25): 2042–2046. <https://doi.org/10.1001/jama.1918.02600510010003>.
- Smajlović, A., & Ducic, N. (2021). *The use of Ipecacuana root in veterinary and human medicine*. Veterinaria. 70 (3), 365–372. <https://doi.org/10.51607/22331360.2021.70.3.365>.
- Sobotov, B.G., Zayarnyuk, N.L., Fedorova, O.V., Zayarnyuk, A.M., Gass, V.B., Krikh, A.-S.R., & Novikov, V.P. (2019). Pomada proty tiutunopalinnia [Lipstick against smoking]: pat. 135844 Ukraina: A 61K 9/00, A 61K 31/00. № zaivl. u2019 00656; opubl. 25.07.2019. Biul. № 15. Retrieved from <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1371911/> [in Ukrainian].
- Tobacco. World Health Organization Overview (2023). Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
- Ukaz Prezydenta Ukrainy Pro Tsili staloho rozvytku Ukrainy na period do 2030 roku vid 30 veresnia 2019 roku № 722/2019 [About the Sustainable Development Goals of Ukraine for the period until 2030. Decree of the President of Ukraine dated September 30, 2019 № 722/2019]. Retrieved from <https://www.president.gov.ua/documents/7222019-29825> [in Ukrainian].
- Van Hedger, K., Cavallo, J.S, Ruiz, N.A., & de Wit H. (2018). *Conditioning nausea in a laboratory setting: A pilot study*. bioRxiv. Retrieved from <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/243121v1.full>.
- Visht, S., Salih, S.S., Mohammed, D.A., Abduljabbar, A.A., Hama S.J., & Khudhair, I.A. (2024). *Formulation and Evaluation of Lip Balm Using Different Herbal Pigments*. Pharmacognosy Research. 16 (2), 367–375. <https://doi.org/10.5530/pres.16.2.46>.
- Vyroby kosmetychni dlia makiiazhu na zhyrovoskovii osnovi: DSTU 4774:2007 [Cosmetic products for makeup on a fat-wax basis]. Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2009. Nacionalnyj standart Ukrayiny]. Retrieved from https://www.ksv.biz.ua/GOST/DSTY_ALL/DSTY3/dsty_4774-2007.pdf [in Ukrainian].
- Wfo (2025): Carapichea ipecacuanha (Brot.) L. Andersson, Kew Bull. Flora Mesoamericana. Retrieved from <https://www.world-floraonline.org/taxon/wfo-0000336046>.
- 180 krain domovilisa pro posilenna borotbi z tutunopalinnam [180 countries have agreed to strengthen tobacco control]. *UkrIn-form*. (2025). Retrieved from <https://www.ukrinform.ua/rubric-health/3828112.html> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 02.04.2025

Стаття прийнята до друку 07.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кучмістова О.Ф. – адміністрування проєкту, участь у написанні статті (аналіз літератури, рецензування та редагування тексту), анотації, висновки;

Заярнюк Н.Л. – ідея, адміністрування проєкту, концепція і дизайн дослідження, збір і аналіз літератури, написання тексту (підготовка первинної чернетки);

Кричківська А.М. – збір і аналіз літератури, концептуалізація, методологія, обробка матеріалів, висновки;

Шматенко О.П. – участь у написанні статті (забезпечення матеріалами);

Тарасенко В.О. – участь у написанні статті (підготовка первинної чернетки, редагування), написання резюме;

Соботов Б.Г. – участь у написанні статті (забезпечення матеріалами).

Електронна адреса для листування з авторами: vika_tarasenko83@ukr.net

UDC 615.07:544.4

Yaroslava PUSHKAROVA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor at the Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (yaroslava.pushkarova@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9856-7846**SCOPUS:** 55375914700**Galina ZAITSEVA**

Candidate of Chemical Sciences, Head of Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (galinazaitseva777@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3138-6324**SCOPUS:** 58554904800**Sedat ACIK**

Master of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 01601 (sedat3334@hotmail.com)

To cite this article: Pushkarova Ya., Zaitseva G., Acik S. (2025). Analiz biofarmatsevtichnoi klasyfikatsiinoi systemy iz zastosuvanniam khemometrychnykh metodiv [Analysis of Biopharmaceutics Classification System by means of chemometric methods]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 205–209, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-205>

ANALYSIS OF BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM BY MEANS OF CHEMOMETRIC METHODS

Actuality. The integration of the Biopharmaceutics Classification System with chemometric methods represents a promising direction in pharmaceutical research. Biopharmaceutics Classification System categorizes drugs into four classes based on their solubility and permeability. Predicting these properties using chemometric models can reduce reliance on in vitro and in vivo experiments, thereby streamlining the drug development process. Combining **Biopharmaceutics Classification System** with chemometric techniques, including statistical analyses and neural network models, creates new opportunities for predicting bioavailability, optimizing drug formulations, and supporting regulatory decision-making. This approach is therefore highly relevant for both scientific inquiry and practical pharmaceutical applications.

Aim of research. The aim of this study is to develop an accurate drug classification model in accordance with the Biopharmaceutics Classification System using chemometric methods.

Material and methods. The dataset includes 122 drug compounds characterized by 11 physicochemical and topological molecular descriptors. The research methods employed were the Kruskal – Wallis test and a Probabilistic Neural Network. The software packages MATLAB R2024b and ChemOffice 2020 were used in this study.

Research results. It was found that four descriptors (number of HBond donors, partition coefficient, solubility and polar surface area) are sufficient for accurate drug classification according to the Biopharmaceutics Classification System. The Probabilistic Neural Network architecture with a spread value of 0,1 proved to be an effective for this task.

Conclusion. The results demonstrate the strong potential of chemometric methods for constructing predictive models that can optimize and accelerate the drug development pipeline.

Key words: drug classification, molecular descriptors, pharmaceutical sciences, chemometrics.

Ярослава ПУШКАРЬОВА

кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (yaroslava.pushkarova@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9856-7846**SCOPUS:** 55375914700**Галина ЗАЙЦЕВА**

кандидат хімічних наук, завідувач кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (galinazaitseva777@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3138-6324**SCOPUS:** 58554904800

Седат АЧІК

магістр фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 01601 (sedat3334@hotmail.com)

Бібліографічний опис статті: Пушкарьова Я., Зайцева Г., Ачік С. (2025). Аналіз біофармацевтичної класифікаційної системи із застосуванням хеометричних методів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 205–209, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-205>

АНАЛІЗ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ХЕОМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ

Актуальність. Інтеграція біофармацевтичної класифікаційної системи з хеометричними методами є перспективним напрямом у фармацевтичній науці. Ця система поділяє лікарські речовини на чотири класи, залежно від їхньої розчинності та проникності. Використання хеометричних моделей для прогнозування цих властивостей дозволяє зменшити потребу в лабораторних (*in vitro*) та доклінічних (*in vivo*) експериментах, що сприяє прискоренню та здешевленню розроблення нових лікарських засобів. Поєднання біофармацевтичної класифікаційної системи зі статистичними методами та нейромережевими підходами відкриває нові можливості для точнішого прогнозування біодоступності, удосконалення лікарських форм і підвищення ефективності регуляторних рішень. Такий підхід має високу наукову та практичну цінність.

Мета дослідження – розроблення точної моделі класифікації лікарських речовин, відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи, з використанням хеометричних методів.

Матеріал і методи. У дослідженні використано набір даних, що включає 122 лікарські речовини, охарактеризовані за допомогою 11 фізико-хімічних і топологічних молекулярних дескрипторів. Основними методами дослідження були критерій Крускала – Уолліса та ймовірнісна нейронна мережа. У цьому дослідженні були використані програмні пакети MATLAB R2024b та ChemOffice 2020.

Результати дослідження. Установлено, що чотириох молекулярних дескрипторів (кількість донорів водневого зв'язку, коефіцієнт розподілу, розчинність і полярна поверхнева площа) досить для точної класифікації лікарських речовин, відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи. Архітектура ймовірнісної нейронної мережі зі значенням параметра розсіювання 0,1 виявилася ефективною для розв'язання поставленого завдання.

Висновок. Отримані результати підтверджують високий потенціал хеометричних методів у побудові моделей прогнозування, здатних оптимізувати та прискорити процес розроблення лікарських препаратів.

Ключові слова: класифікація лікарських речовин, молекулярні дескриптори, фармацевтична галузь, хеометрія.

Actuality. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) offers a systematic and scientifically grounded approach to categorizing drug substances based on their aqueous solubility and intestinal permeability. By also considering the dissolution of the dosage form, the BCS evaluates three key factors regulating the rate and extent of drug absorption from solid oral formulations: dissolution, solubilization and intestinal permeability (Agnihothri, 2024; Mehta, 2023).

Chemometric techniques, including Quantitative Structure-Activity/Property Relationship (QSAR/QSPR) modeling, Principal Component Analysis and Partial Least Squares, enable both qualitative and quantitative evaluation of drug properties based on chemical structure. These methods can predict the BCS class of new compounds or refine classifications for existing drugs without extensive experimental testing, reducing development time and costs (Pushkarova, 2023).

Moreover, the rise of personalized medicine amplifies the need for precise drug formulations tailored to individual patient profiles. Enhanced BCS classification accuracy via chemometric models supports the design of formulations with optimized bioavailability, improving therapeutic outcomes and safety. The growing volume

of pharmaceutical data and advances in machine learning and artificial intelligence integrated into chemometrics further increase the potential to improve prediction accuracy and discover novel drug property patterns. This integration promises to accelerate drug discovery, reduce costs and enhance regulatory compliance by supporting early-stage *in silico* assessments (Niazi, 2023).

Overall, combining the BCS with chemometric methods opens new avenues for predicting bioavailability and developing pharmaceuticals, making this research highly significant for both scientific progress and practical applications.

Aim of research. The aim of this study is to develop an accurate drug classification model in accordance with the BCS using chemometric methods.

Materials and methods. The studied dataset included 122 drug compounds, which were divided into two subsets: a training set (104 drug compounds, 85%) and a testing set (18 drug compounds, 15%). The BCS classes of these compounds were known from scientific literature, which allowed for supervised training and validation of the classification model (Bergström, 2014). The training set is used to develop the classification model, while the testing set is used to evaluate its predictive accuracy on previously unseen data.

Table 1

Results of the Kruskal – Wallis test for 11 molecular descriptors

	Descriptor										
	MW	HBA	HBD	MR	logP	logS	BI	MTI	RotB	PSA	WI
χ^2	5,91	4,41	11,35	5,75	29,64	28,46	5,08	6,26	2,11	13,66	5,88

For each compound 11 physicochemical and topological molecular descriptors were calculated using ChemOffice 2020 software: molecular weight (MW); number of HBond acceptors (HBA); number of HBond donors (HBD); molar refractivity (MR); partition coefficient (logP); solubility (logS); Balaban index (BI); molecular topological index (MTI); number of rotatable bonds (RotB); polar surface area (PSA); Wiener index (WI).

To identify descriptors with the most significant impact on drug classification, the Kruskal – Wallis test was applied (Aravind Kumar, 2024). For the classification task, a Probabilistic Neural Network (PNN) was used due to its ability to provide high accuracy, robustness to noisy data and fast convergence. The network's architecture was optimized by adjusting the spread parameter to improve classification performance (Mohebbi, 2020).

The Kruskal – Wallis test and PNN model were implemented using the software package Matlab R2024b.

Research results and their discussion. The Kruskal – Wallis test was performed for 122 drug compounds characterized by 11 molecular descriptors and the results are presented in table 1. The critical value of the chi-squared (χ^2) statistic at a 5% significance level and 3 degrees of freedom is 7,81 (Miller, 2010, p. 268).

Descriptors for which the calculated χ^2 value exceeds the critical value of 7,81 are considered statistically significant and therefore informative for classification. It was found that the classification of drug compounds according to the BCS is most significantly influenced by the following four molecular descriptors: number of HBond donors, partition coefficient, solubility and polar surface area.

For the remaining descriptors, the calculated χ^2 values were lower than the critical value. Consequently, molecular weight, number of HBond acceptors, molar refractivity, Balaban index, molecular topological index, number of rotatable bonds and Wiener index were determined to be uninformative for the classification of drug compounds within the BCS.

In a Probabilistic Neural Network, the spread parameter plays a crucial role in determining the shape and width of the Gaussian function used in the pattern layer. The spread parameter controls the smoothness of the probability density function estimates. A small spread value

results in a narrow Gaussian curve, making the network sensitive to small variations and prone to overfitting. A large spread value results in a wider Gaussian curve, leading to smoother decision boundaries but potentially causing underfitting. Selecting an appropriate spread value is essential for achieving a good balance between model generalization and accuracy (Mohebbi, 2020).

The training set of 104 drug compounds, characterized by four descriptors (number of HBond donors, partition coefficient, solubility, polar surface area), was used to determine the optimal architecture of the PNN for accurate drug classification according to the BCS. The proportion of misclassified drug compounds at different spread parameter values is presented in table 2. This proportion was calculated as the number of misclassified compounds divided by the total number of compounds in the training set.

Table 2

Results of Probabilistic Neural Network training

Spread parameter value	Proportion of misclassified drug compounds, %
0,1–0,6	0,0
0,7	0,8
0,8–1,0	1,6

Accurate training of the PNN was achieved at spread parameter values ranging from 0,1 to 0,6, where no classification errors occurred. At a spread value of 0,7, one drug compound was misclassified. At spread values between 0,8 and 1,0, two drug compounds were misclassified.

To verify the correctness and predictive capability of the proposed model, which was based on four informative molecular descriptors and a Probabilistic Neural Network, its performance was evaluated using the testing set. The list of compounds in the testing set and the results of their classification according to the BCS are presented in table 3.

Correct classification of all 18 drug compounds in the testing set was achieved at a spread parameter value of 0,1. One drug compound (Zidovudine) was misclassified at spread values ranging from 0,2 to 1,0. Therefore, a spread parameter value of 0,1 is recommended as the optimal setting for drug classification according to the BCS.

Table 3

Results of class predictions according to the BCS for the testing set

Drug compound	Correct BCS class (Bergström, 2014)	Spread parameter value of 0,1	Spread parameter values ranging from 0,2 to 1,0
		Predicted BCS class	Predicted BCS class
Tramadol	1	1	1
Zolpidem	1	1	1
Bisoprolol	1	1	1
Venlafaxine	1	1	1
Zidovudine	1	1	2
Doxepin	1	1	1
Enalapril	1	1	1
Rofecoxib	2	2	2
Simvastatin	2	2	2
Celecoxib	2	2	2
Lorazepam	2	2	2
Naproxen	2	2	2
Cimetidine	3	3	3
Risperidone	2	2	2
Acebutolol	3	3	3
Atenolol	3	3	3
Ergotamine	3	3	3
Nevirapine	2	2	2

Conclusions. It was established that four molecular descriptors (number of HBond donors, partition coefficient, solubility and polar surface area) are sufficient for accurate classification of drug compounds according to the BCS.

The Probabilistic Neural Network architecture with a spread parameter value of 0.1 proved to be an effective tool for this classification task. The results demonstrate the significant potential of chemometric methods for developing predictive models, that can optimize and accelerate the drug development process.

BIBLIOGRAPHY

Agnihotri T. G., Paradia P. K., Jain A. Biopharmaceutical Classification System: a strategic tool in pharmaceutical formulation. Dosage Forms. *Formulation Developments and Regulations*. 2024. P. 443–469. DOI: 10.1016/B978-0-323-91817-6.00016-4.

Aravind Kumar P., Sivaranjini S., Jyothir Ganesh P., Garlapati C. New solubility model to correlate solubility of anticancer drugs in supercritical carbon dioxide and evaluation with Kruskal – Wallis test. *Fluid Phase Equilibria*. 2024. № 582. P. 114099. DOI: 10.1016/j.fluid.2024.114099.

Bergström C. A., Andersson S. B., Fagerberg J. H., Ragnarsson G., Lindahl A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014. № 57. P. 224–231. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.09.010.

Mehta M., Polli J. E., Seo P., Bhoopathy S., Berginc K., Kristan K., ... Velagapudi R. Drug permeability-best practices for Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaivers: a workshop summary report. *J. Pharm. Sci.* 2023. № 112 (7). P. 1749–1762. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.04.016.

Miller R. D., Miller J. C., Miller J. Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry. 6th ed. UK : Prentice Hall, 2010. 278 p.

Mohebbi B., Tahmassebi A., Meyer-Baese A., Gandomi A. H. Probabilistic neural networks: a brief overview of theory, implementation, and application. *Handbook of probabilistic models*. 2020. P. 347–367. DOI: 10.1016/B978-0-12-816514-0.00014-X.

Niazi S. K., Mariam Z. Recent advances in machine-learning-based chemoinformatics: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. № 24 (14). P. 11488. DOI: 10.3390/ijms241411488.

Pushkarova Y., Zaitseva G., Kaliuzhenko A. Classification of Residual Solvents by Risk Assessment Using Chemometric Methods. *13th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)*, Wrocław, Poland, 21–23 September 2023. DOI: 10.1109/ACIT58437.2023.10275405.

REFERENCES

Agnihotri, T.G., Paradia, P.K., & Jain, A. (2024). Biopharmaceutical Classification System: a strategic tool in pharmaceutical formulation. In *Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations* (pp. 443–469). Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-91817-6.00016-4.

Aravind Kumar, P., Sivaranjini, S., Jyothir Ganesh, P., & Garlapati, C. (2024). New solubility model to correlate solubility of anticancer drugs in supercritical carbon dioxide and evaluation with Kruskal – Wallis test. *Fluid Phase Equilibria*, 582, 114099. DOI: 10.1016/j.fluid.2024.114099.

Bergström, C.A., Andersson, S.B., Fagerberg, J.H., Ragnarsson, G., & Lindahl, A. (2014). Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *Eur. J. Pharm. Sci.*, 57, 224–231. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.09.010.

Mehta, M., Polli, J.E., Seo, P., Bhoopathy, S., Berginc, K., Kristan, K., ... & Velagapudi, R. (2023). Drug permeability-best practices for Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaivers: a workshop summary report. *J. Pharm. Sci.* 112 (7), 1749–1762. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.04.016.

Miller, R.D., Miller, J.C., Miller, J. (2010). *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*. 6th ed. UK: Prentice Hall, 278 p.

Mohebbi, B., Tahmassebi, A., Meyer-Baese, A., & Gandomi, A.H. (2020). Probabilistic neural networks: a brief overview of theory, implementation, and application. *Handbook of probabilistic models*, 347–367. DOI: 10.1016/B978-0-12-816514-0.00014-X.

Niazi, S.K., & Mariam, Z. (2023). Recent advances in machine-learning-based chemoinformatics: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (14), 11488. DOI: 10.3390/ijms241411488.

Pushkarova, Y., Zaitseva, G., & Kaliuzhenko, A. (2023, September). Classification of Residual Solvents by Risk Assessment Using Chemometric Methods. In *2023 13th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 562–565). IEEE. DOI: 10.1109/ACIT58437.2023.10275405.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2025

Стаття прийнята до друку 09.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interests: There is no conflict of interests related to this research study.

Authors' contribution:

Pushkarova Ya.M. – conceptualization and study design, data collection and analysis, manuscript writing;

Zaitseva G.M. – conceptualization and study design, manuscript writing, manuscript revision;

Acik Sedat – data collection and analysis, manuscript writing.

Email address for correspondence with authors: yaroslava.pushkarova@gmail.com

UDC 616.853:633.881::547.918:615.213:615.217.3:612.82 (215)

Vadym TSYVUNIN

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Postdoctoral Fellow at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (tsyvunin-vad@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2980-5035

SCOPUS: 57191623346

Sergii SHTRYGOL'

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6832-5643

SCOPUS: 6601967703

Dmytro LYTKIN

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Deputy Director of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (d.v.lytkin@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4173-3046

SCOPUS: 57279139400

Andriy TARAN

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Grigory Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (avtaran17@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2034-4743

SCOPUS: 58797156600

Diana SHTRYGOL'

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 4, Kharkiv, 61022 (d_shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3112-4703

SCOPUS: 36827175900

To cite this article: Tsyvunin V., Shtrygol' S., Lytkin D., Taran A., Shtrygol' D. (2025). Rol endohennoho dyhitalisopodibnoho ta neirotrofichnykh faktoriv u protysudomnii dii dyhoksynu ta valproatu [Role of endogenous digitalis-like and neurotrophic factors in the anticonvulsant effect of digoxin and valproate]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 210–220, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-210>

ROLE OF ENDOGENOUS DIGITALIS-LIKE AND NEUROTROPHIC FACTORS IN THE ANTICONVULSANT EFFECT OF DIGOXIN AND VALPROATE

Actuality. The addition of nonclassical antiepileptic drugs, such as the cardiac glycoside digoxin, to the treatment regimens of refractory epilepsy may be one of the effective ways to control the disease. However, the mechanism of its anticonvulsant action, in particular the effect on the cerebral neurotrophin pathway, as well as endogenous digitalis-like factor, remains incompletely understood.

Thus, the aim of the study was to elucidate the impact of digoxin, sodium valproate and their combination on the cerebral levels of endogenous digitalis-like factor (EDLF), as well as neurotrophic factors – nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) – under conditions of experimental chronic epileptogenesis in aspect of interhemispheric asymmetry.

Material and methods. The model of chronic epileptogenesis, kindling induced pentylene-tetrazole (PTZ) in mice, has been used. Sodium valproate (150 mg/kg intragastrically) and digoxin (0.8 mg/kg subcutaneously) – both per se and in combination – were administered 30 min before PTZ (30 mg/kg intraperitoneally).

After 16 days, EDLF, NGF and BDNF have been identified in the whole brain as well as in right and left hemispheres separately.

Research results. It was confirmed that the combination of digoxin with sodium valproate significantly more clearly prevents the development of seizures than monotherapy. It was established that EDLF does not significantly participate in either the development of seizures or the anticonvulsant effect of sodium valproate and digoxin. It was determined that sodium valproate, digoxin, and their combination have a pronounced neuroprotective effect by restoring the content of BDNF (but not NGF) in the brain. It was proven that the interhemispheric asymmetry of EDLF, as well as NGF and BDNF is not only a sign of experimental epileptogenesis, but also

a feature of the central effect of sodium valproate and digoxin. Correlation analysis indicates a complex interaction between EDLF and neurotrophic factors.

Conclusion. The obtained results expand the understanding of the mechanisms of anticonvulsant action of digoxin and sodium valproate and may be important in the development of new therapeutic approaches for epilepsy, in particular its refractory forms.

Key words: pentylenetetrazole-induced kindling, digoxin, valproate, endogenous digitalis-like factor, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, hemispheres.

Вадим ЦИВУНІН

кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (tsyvunin-vad@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-2980-5035

SCOPUS: 57191623346

Сергій ШТРИГОЛЬ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6832-5643

SCOPUS: 6601967703

Дмитро ЛИТКІН

кандидат біологічних наук, доцент, заступник директора Навчально-наукового інституту прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (d.v.lytkin@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4173-3046

SCOPUS: 57279139400

Андрій ТАРАН

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (avtaran17@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2034-4743

SCOPUS: 58797156600

Діана ШТРИГОЛЬ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022 (d_shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3112-4703

SCOPUS: 36827175900

Бібліографічний опис статті: Цивунін В., Штриголь С., Литкін Д., Таран А., Штриголь Д. (2025). Роль ендогенного дигіталісоподібного та нейротрофічних факторів у протисудомній дії дигоксину та вальпроату. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 210–220, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-210>

РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ДИГІТАЛІСОПОДІБНОГО ТА НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ У ПРОТИСУДОМНІЙ ДІЇ ДИГОКСИНУ ТА ВАЛЬПРОАТУ

Актуальність. Додавання неklasичних протисудомних препаратів, зокрема серцевого глікозиду дигоксину, до схем лікування рефрактерної епілепсії може бути одним з ефективних способів контролю захворювання. Однак механізм його протисудомної дії, зокрема вплив на церебральні нейротрофіни, а також ендогенний дигіталісоподібний фактор, залишається не до кінця вивченим.

Мета дослідження – з'ясування впливу дигоксину, вальпроату натрію та їх комбінації на рівень ендогенного дигіталісоподібного фактору (EDLF), фактору росту нервів (NGF) та мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) в умовах експериментального хронічного епілептогенезу в аспекті міжпівкульової асиметрії.

Матеріал і методи. Використано модель хронічного епілептогенезу – кіндлінгу, індукованого пентилентетразолом (ПТЗ), у мишей. Вальпроат натрію (150 мг/кг внутрішньовшлунково) та дигоксин (0,8 мг/кг підшкірно) – як окремо, так і в комбінації – вводили за 30 хвилин до ПТЗ (30 мг/кг внутрішньочеревно). За 16 днів визначали вміст EDLF, NGF та BDNF у всьому мозку, а також у правій і лівій півкулях окремо.

Результати дослідження. Підтверджено, що комбінація дигоксину з вальпроатом натрію значно виразніше запобігає розвитку судом, ніж монотерапія окремими препаратами. Встановлено, що EDLF не бере суттєвої участі ані в розвитку

судом, ані у протисудомній дії вальпроату натрію та дигоксину. Визначено, що вальпроат натрію, дигоксин та їх комбінація мають виражений нейропротекторний ефект, відновлюючи уміст BDNF (але не NGF) у мозку. Доведено, що міжпівкульна асиметрія EDLF, а також NGF та BDNF є не лише ознакою експериментального епілептогенезу, але й особливістю центрального ефекту вальпроату натрію та дигоксину. Кореляційний аналіз вказує на складну взаємодію між EDLF та нейротрофічними факторами.

Висновок. Отримані результати розширюють розуміння механізмів протисудомної дії дигоксину та вальпроату натрію, та можуть бути важливими в розробці нових підходів до лікування епілепсії, зокрема її рефрактерних форм.

Ключові слова: пентилентетразоловий кіндлінг, дигоксин, вальпроат, ендогенний дігіталісоподібний фактор, фактор росту нервів, мозковий нейротрофічний фактор, півкулі мозку.

Introduction. Actuality. Despite the wide range of classical antiepileptic drugs (AEDs) with different mechanisms of action, as well as the active introduction into clinical practice of innovative drugs with unique (often multiple) molecular targets of influence on epileptogenesis, such as brivaracetam, perampanel, retigabine, stiripentol, the problem of pharmacotherapy of refractory epilepsy still remains extremely relevant (Elkommos, 2022). One of the promising concepts, which has been confirmed both in experimental conditions and in the clinic, involves prescribing to patients with resistant seizures, in addition to first-line AEDs, adjuvant drugs that are not classical anticonvulsants, but are able to modulate their effectiveness (Tsyvunin, 2020). The cardiac glycoside digoxin, a substance of plant origin, is the most studied such medicine. There is considerable evidence that digoxin at low (subcardiotonic) doses is an effective adjuvant to many classical AEDs in seizure models with different neurobiochemical pathogenesis (Tsyvunin, 2022). In the pentylentetrazole-induced kindling model in mice, it has been established that the leading mechanisms of the anticonvulsant action of digoxin are the effects on GABAergic inhibition in the brain (Tsyvunin, 2023a) as well as on neuroinflammation (Tsyvunin, 2023b). However, other ways of realizing this effect of cardiac glycoside cannot be excluded. The role of neurotrophic factors in the mechanisms of anticonvulsant action is well known. Epilepsy, like experimental seizure models, is characterized by deprivation of cerebral and plasma levels of the main neurotrophins – nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), while classical AEDs usually contribute to the restoration of their expression, which is associated with an improvement in the clinical course of the disease (Iughetti, 2018; Min, 2021).

Endogenous digitalis-like factor (EDLF) is an endogenous inhibitor of Na^+/K^+ -ATPase and is involved in the regulation of electrolyte balance, membrane potential, and neuronal excitability. Its level increases in response to stressful, ischemic, and inflammatory stimuli. Despite numerous references to EDLF in the context of cardiovascular pathology, its role in the development or inhibition of neuronal hyperexcitability in epilepsy has been almost completely unexplored, which, given its ability to

maintain intra- and extraneuronal balance of Na^+ and K^+ ions, requires appropriate clarification (Buckalew, 2015). Given that digoxin is an exogenous analog of EDLF, the study of this pathway in epileptogenesis as well as anticonvulsant activity realization is of particular relevance.

The relationship between EDLF and neurotrophic factors in the context of the anticonvulsant effect of drugs has also not been studied, in particular in the context of neurochemical asymmetry between the cerebral hemispheres, which may play a significant role in seizure activity (Kavraiskiy, 2017). These aspects fully relate to one of the most prescribed AED, sodium valproate, the anticonvulsant effect of which is potentiated by digoxin (Tsyvunin, 2022).

Therefore, the ability of digoxin and valproate to affect the cerebral neurotrophic link and endogenous digitalis-like factor as possible targets of their own anticonvulsant potential – both when used separately and in combination – needs to be clarified.

The aim of the study is to elucidate the impact of digoxin, sodium valproate and their combination on the cerebral levels of endogenous digitalis-like factor, as well as neurotrophic factors – nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor – under conditions of experimental chronic epileptogenesis in aspect of inter-hemispheric asymmetry.

Materials and research methods. This work is a part of the scientific project “Rationale for improving the treatment of multidrug-resistant epilepsy through the combined use of classical anticonvulsant medicines with other drugs” (№ 0120U102460, 2020/2022) supported by the Ministry of Health of Ukraine and carried out at the expense of the State Budget of Ukraine.

The study was conducted on 40 outbred male albino mice weighing 20–24 g obtained from the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine). Animals were kept in a well-ventilated room on a standard vivarium diet (laboratory rodent chow) with free access to water under controlled conditions (20–24 °C and 50% humidity with a 12 h light/dark cycle).

Experiment was carried out in accordance with the principles and requirements of the EU Directive 2010/63/EU (2010) on the protection of animals used for

scientific purposes and approved by the local Bioethical Committee (Protocol № 3, September 10, 2020).

Pentylenetetrazole-induced kindling

Murine model of chronic epileptogenesis, kindling induced pentylenetetrazole (PTZ), has been chosen (Tsyvunin, 2023a; Tsyvunin, 2023b).

For the experiment all animals were randomly divided into 5 groups 8 mice in each: 1 – vehicle control (VC); 2 – positive control (PC), PTZ-induced kindling without treatment; 3 – PTZ-induced kindling + sodium valproate; 4 – PTZ-induced kindling + digoxin; 5 – PTZ-induced kindling + sodium valproate + digoxin.

For kindling modeling, PTZ was used in a dose of 30 mg/kg intraperitoneally for 16 days. All studied medicines were administered 30 min before PTZ. Control mice (groups 1 and 2 – vehicle control and positive control, respectively) received intragastrically and subcutaneously solvent (water) in a volume of 0,1 ml/10 g body weight for 16 days. Digoxin was used subcutaneously at a subcardiotonic dose of 0,8 mg/kg ($1/10$ LD₅₀), which showed an anticonvulsant effect previously. Sodium valproate was administered intragastrically at a dose of 150 mg/kg ($1/2$ ED₅₀) (Tsyvunin, 2023a; Tsyvunin, 2023b).

Medicines have been used in the form of official drugs: digoxin (Digoxin-Zdorovie® 0,25 mg/ml solution for injection, DNCLZ / Zdorovie, Ukraine) and sodium valproate (Depakine®, 57,64 mg/ml syrup, Sanofi Aventis, France). Pentylenetetrazole (PTZ) has been used in the form of a substance (Sigma, USA).

The latency of the first seizures in the groups, as well as the number of days with and without convulsions were determined.

Collection and preparation of biomaterial

After 16 days of PTZ-induced kindling, animals were euthanized by dislocation of the cervical vertebrae under light chloroform anesthesia, their brains were removed, divided into hemispheres and shockly frozen with liquid nitrogen. Biological samples stored in a freezer at –70°C. Before examining the hemispheres were homogenized with standard phosphate-buffered saline (buffer-to-material ratio is 10:1) at a temperature of –4 °C and thrice centrifugated at 6 000 × g for 10 min.

Enzyme immunoassay

EDLF, NGF and BDNF have been identified in homogenates of right and left hemispheres separately as well as in the combined homogenate, which corresponded to the whole brain.

All studies conducted by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using mouse species-specific kits has been performed in full accordance with the manufacturer's instructions. Detection has been performed on the LabAnalyt M201 Microplate Reader (Granum).

MyBioSource ELISA kits (USA): Endogenous Dig- italis-Like Factor, ELISA Kit (MBS3809501), Nerve Growth Factor (NGF), ELISA Kit (MBS263575), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ELISA Kit (MBS355435) have been used.

Statistical analysis

Statistical processing of the results was performed using the licensed program Statistica 10.0 (StatSoftInc., serial number STA999K347156-W).

The results were expressed as mean ± standard error of the mean ($M \pm m$) as well as median and lower and upper quartiles ($Me [Q_{25} - Q_{75}]$). Statistical differences between groups were analyzed using a parametric Student t-test and a non-parametric Mann – Whitney U test. Spearman's correlation coefficient (ρ) was used to establish the relationship between indicators. The levels of statistical significance were considered as $p < 0,05$ and $0,01$.

Research results and their discussion. The features of the course of kindling, in particular, the effectiveness of the impact of valproate, digoxin and their combination on chronic epileptogenesis, are given in table 1. It was established that the administration of subthreshold doses of PTZ is characterized by the appearance of seizures after 4 days of the experiment, then – daily from 5 to 16 days – clinically pronounced clonic-tonic paroxysms are observed in animals of the PC group. Valproate in a subeffective dose slightly increases the latent period of the appearance of the first seizures – up to 6 days, and also provides reliable protection of animals from convulsions – up to 9 days. Digoxin *per se* had a comparable effect on the course of kindling with valproate, prolonging the latent period of seizures to 7 days, and also increasing the number of days without convulsions in the group to 10 ($p < 0,05$) relative to the PC. Meanwhile, the combination of valproate with digoxin provided a statistically significant protective effect, completely preventing the development of convulsions in mice in the group throughout the 16 days of the experiment.

The results of determining the content of EDLF in the whole mice brain as well as its different hemispheres under the influence of digoxin and sodium valproate in the model of PTZ-induced kindling are given in table 2. It was found that in the VC group there was no interhemispheric asymmetry of the cerebral content of EDLF; at the same time, a statistically significant negative correlation between the hemispheres of the brain was revealed.

PTZ-induced kindling under these conditions was not associated with changes in the cerebral EDLF level in the brain as a whole and in the left hemisphere. At the same time, in the right brain hemisphere of mice from the PC group, a certain decrease in this indicator was observed compared with VC, but this difference did not

Table 1

The course of pentylenetetrazole-induced kindling in mice under the influence of valproate, digoxin and their combination

Group	Latency, days	Days	
		without convulsions	With convulsions
Positive control, PTZ (n = 8)	4	1–4 (4)	5–16 (12)
Valproate (n = 8)	6	1–6, 8, 10, 12 (9*)	7, 9, 11, 13–16 (7*)
Digoxin (n = 8)	7	1–7, 9–11 (10*)	8, 12–16 (6*)
Valproate + Digoxin (n = 8)	16	1–16 (16***^^)	(0***^^)

Statistically significant differences:
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – compared with positive control, PTZ;
– $p < 0,01$ – compared with valproate;
^^ – $p < 0,01$ – compared with digoxin.

Table 2

Impact of valproate, digoxin and their combination on the endogenous digitalis-like factor content in the brain of mice under the pentylenetetrazole-induced kindling, $M \pm m$; Me [$Q_{25} - Q_{75}$]

Group		EDLF, ng/g			Spearman's correlation between hemispheres, ρ
		whole brain	right hemisphere	left hemisphere	
Vehicle control (n = 8)		31,86 $\pm$ 1,42 32,77 [28,44; 34,44]	32,88 $\pm$ 2,41 33,29 [29,39; 37,67]	30,84 $\pm$ 1,58 32,45 [27,65; 33,84]	-0,74 $p < 0,05$
Pentylenetetrazole-induced kindling	Positive control (n = 8)	30,76 $\pm$ 2,35 34,16 [21,85; 37,15]	26,86 $\pm$ 4,00 21,85 [19,03; 39,03]	34,67 $\pm$ 1,79 34,94 [33,69; 36,85]	-0,14 $p > 0,05$
	Valproate (n = 8)	27,60 $\pm$ 1,72 25,81 [24,20; 30,77]	24,66 $\pm$ 2,14# 24,20 [19,6; 28,23]	30,46 $\pm$ 2,38 27,79 [25,53; 33,97]	+0,55 $p > 0,05$
	Digoxin (n = 8)	27,96 $\pm$ 2,23 26,86 [22,98; 35,44]	28,74 $\pm$ 2,93 26,04 [25,16; 35,04]	27,18 $\pm$ 3,54 29,42 [18,54; 35,44]	+0,60 $p > 0,05$
	Valproate + Digoxin (n = 8)	27,75 $\pm$ 2,36 28,68 [21,45; 32,16]	27,02 $\pm$ 2,91 27,04 [21,45; 32,16]	28,48 $\pm$ 3,90 28,68 [20,81; 36,54]	-0,52 $p > 0,05$

EDLF – endogenous digitalis-like factor.
Statistically significant differences:
– $p < 0,05$ – compared with vehicle control (within one hemisphere).

reach statistical significance. The correlation relationship, although it remains negative, is significantly inferior in strength to the coefficient of the group of healthy animals.

Sodium valproate also caused a reduction in EDLF level compared with VC group, reaching the statistical significance ($p < 0.05$) in the right hemisphere. The correlation between the hemispheres changes its direction and acquires a moderately positive character.

The effect of digoxin, as well as the combination of digoxin with sodium valproate on the cerebral EDLF level was similar to the effect of classical AED *per se*. However, both in hemispheres separately and in the whole brain, the reduction of the indicator in relation

to VC had the character of an improbable trend, not reaching the level of statistical significance. The only difference was the change in the correlation between the hemispheres, which became negative in the combination group and almost reached the level of VC.

Table 3 shows the results of the study of the effect of digoxin and sodium valproate both in monotherapy and in combination on the cerebral content of NGF. As with EDLF, the absence of differences in the expression of this neurotrophin in the cerebral hemispheres was established, although the correlation between the hemispheres here is positive.

PTZ-induced kindling predictably caused a significant decrease in the NGF compared with VC: more than

Table 3

Impact of valproate, digoxin and their combination on the nerve growth factor content in the brain of mice under the pentylenetetrazole-induced kindling, $M \pm m$; Me [$Q_{25} - Q_{75}$]

Group		NGF, pg/g			Spearman's correlation between hemispheres, ρ
		whole brain	right hemisphere	left hemisphere	
Vehicle control (n = 8)		4 248,81 $\pm$ 298,83 4 297 [3 432; 5 101]	4 260,38 $\pm$ 448,32 4 076,5 [3 432; 5 109,5]	4 237,25 $\pm$ 426,24 4 596 [3 365,5; 5 101]	+0,57 $p > 0,05$
Pentylenetetrazole-induced kindling	Positive control (n = 8)	2 228,72 $\pm$ 263,10 ^{##} 1 933 [1 360; 3 154,5]	2 985,75 $\pm$ 333,78* 3 154,5 [2 142; 3 692,5]	1 471,69 $\pm$ 146,64 ^{##} 1 360 [1 155,5; 1 791,5]	+0,10 $p > 0,05$
	Valproate (n = 8)	2 620,44 $\pm$ 234,07 ^{##} 2 705,5 [1 892; 3 131]	3 090,0 $\pm$ 356,23 3 085 [2 665; 3 363,5]	2 150,88 $\pm$ 211,92 ^{##§} 1 933 [1 771,5; 2 444]	-0,13 $p > 0,05$
	Digoxin (n = 8)	1 389,06 $\pm$ 160,04 ^{##§^^} 1 417,5 [934,9; 1 995]	1 251,99 $\pm$ 245,47 ^{##§^^} 1 417,5 [578,4; 1 832]	1 526,14 $\pm$ 210,11 ^{##} 1 417,5 [1 247,5; 2 120]	-0,11 $p > 0,05$
	Valproate + Digoxin (n = 8)	1 475,79 $\pm$ 260,58 ^{##§^^} 1 230 [804,8; 1 771]	1 367,48 $\pm$ 489,25 ^{##§^} 804,75 [624,85; 1 429]	1 584,10 $\pm$ 219,73 ^{##^} 1 398,5 [1 230; 1 791,5]	+0,72 $p < 0,05$

NGF – nerve growth factor.

Statistically significant differences:

* – $p < 0,05$ – right to left hemisphere within one study group;

– $p < 0,01$ – compared with vehicle control (within one hemisphere);

§ – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$ – compared with positive control (within one hemisphere);

^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$ – compared with valproate (within one hemisphere).

twice in the whole brain and three times in the left hemisphere ($p < 0,01$). It is in this group of animals that a significant interhemispheric asymmetry of the neurotrophin content is observed: the decrease in NGF levels in the right hemisphere relative to healthy animals has a tendency and is significantly more than twice as high as in the left hemisphere ($p < 0,05$). At the same time, the correlation between the hemispheres is practically absent.

Interhemispheric asymmetry was also verified in the sodium valproate group. Unlike PC, against the background of the influence of this AED there was no significant difference between the NGF content in different hemispheres, only in the whole brain and the left hemisphere there is a statistically significant depletion of the NGF compared with the vehicle control – by 1,6 and 1,9 times ($p < 0,01$), respectively. The decrease in the neurotrophin content in the right hemisphere was only a tendency. There is a certain restoration of the NGF level in the left hemisphere, since there is a statistically significant difference with a similar indicator in the left hemisphere of animals in the PC group – almost by 1,5 times ($p < 0,05$). The weak correlation between the hemispheres in this case becomes negative.

Digoxin during PTZ-induced kindling causes a significant reduction in cerebral NGF content without interhemispheric asymmetry – probably not only compared

with VC, but also with positive control and sodium valproate: in the whole brain – by 3,1, 1,6 and 1,9 times, respectively, in the right hemisphere – by 3,4, 2,4 and 2,5 times, respectively. Although the left hemisphere ratio does not differ from PC, there is a statistically significant decrease compared with VC – by 2,8 times ($p < 0,01$), as well as an unreliable trend reduction compared with sodium valproate – by 1,4 times ($p > 0,05$). The weak correlation between the hemispheres is negative, as in the classical AED group.

The combination of sodium valproate with digoxin has almost the same effect on cerebral NGF content as digoxin monotherapy. In the whole brain and the right hemisphere, a statistically significant reduction in the level of neurotrophin is observed compared with VC, PC and sodium valproate *per se*: by 2,9, 1,5, 1,8 and by 3,1, 2,2, 2,3 times, respectively. At the same time, the indicator of the left hemisphere does not differ from PC and digoxin *per se*, demonstrating statistical significance only compared with healthy animals and classical AED – by 2,7 and 1,4 times, respectively. Interestingly, the correlation between the hemispheres, as in the case of EDLF, acquires a significant ($p < 0,05$) positive character, close in value to the coefficient of the VC group.

The results of the study of the effect of sodium valproate, digoxin and their combination on the content of

BDNF in the brain during PTZ-induced kindling are given in table 4. It was found that the level of neurotrophin in healthy animals slightly prevails in the right hemisphere of the brain – almost by 1,3 times, but this difference is not statistically significant. As in the case of NGF, the correlation between the content of BDNF in different hemispheres is moderately positive.

PTZ-induced kindling caused a pronounced depletion of the BDNF level in the brain, statistically significant with respect to VC in the whole brain and the right hemisphere – by 2,1 and 2,8 times, respectively, as well as a pronounced, but not significant, tendency to decrease this indicator in the left hemisphere by 1,6 times ($p > 0,05$). The interhemispheric correlation coefficient did not change and remained at the level of healthy mice.

Sodium valproate, digoxin and their combination demonstrate a pronounced restoration of cerebral BDNF content to the level of healthy animals. A statistically significant increase in the pool of this neurotrophin in all three groups compared with PC is observed in the whole brain ($p < 0,01$) and in the right hemisphere ($p < 0,05$). The increase in the indicator in the left hemisphere, although quite pronounced, does not reach the level of statistical significance. Thus, valproate increases BDNF expression compared with PC by 1,9, 2,7 and 1,4 times for the whole brain, right and left hemispheres, respectively. Digoxin has an almost identical effect, restoring BDNF content compared with untreated animals: by 2,0 times in the whole brain, 2,7 times in the right and 1,5 times in the left hemispheres. The correlation of BDNF con-

tent between hemispheres in animals receiving both valproate and digoxin *per se* is positive, stronger and statistically significant ($p < 0,05$) in the classical AED group.

Combined use of valproate with digoxin normalizes cerebral BDNF content, increasing the level of neurotrophin compared with PC in the whole brain, as well as in the right and left hemispheres separately – by 1,9, 2,2 and 1,8 times, respectively. Interhemispheric correlation is almost absent: Spearman's coefficient becomes very weakly negative, approaching zero.

The correlation matrix between the content of EDLF, NGF and BDNF in the whole brain and individual hemispheres is given in table 5. In the VC group, a distinct statistically significant negative relationship was established between NGF and BDNF in the right hemisphere. PTZ-induced kindling is associated with a strong reliable positive relationship between EDLF and NGF in the left hemisphere. A significant positive correlation ($p < 0,05$) was verified between EDLF and BDNF in the left hemisphere on the background of sodium valproate. For digoxin, in turn, a significant negative correlation was found between EDLF and BDNF in the whole brain.

The obtained results indicate the absence of a significant role of EDLF itself both in the development of experimental seizures and in the implementation of the central effects of sodium valproate and digoxin.

The pronounced reduction in cerebral NGF and BDNF content against the background of chronic administration of PTZ, which proves the neurodegenerative effects of kindling, is apparently associated with

Table 4

Impact of valproate, digoxin and their combination on the brain-derived neurotrophic factor content in the brain of mice under the pentylenetetrazole-induced kindling, $M \pm m$; Me [$Q_{25} - Q_{75}$]

Group		BDNF, pg/g			Spearman's correlation between hemispheres, ρ
		whole brain	right hemisphere	left hemisphere	
Vehicle control (n = 8)		1 229,38 $\pm$ 102,91 1 230,5 [921,4; 1 498,5]	1 371,23 $\pm$ 157,46 1 343,5 [953,5; 1 682]	1 087,53 $\pm$ 121,84 1 216 [798,2; 1 302,5]	+0,55 $p > 0,05$
Pentylenetetrazole-induced kindling	Positive control (n = 8)	584,32 $\pm$ 127,26 ^{##} 477,9 [95,5; 1 049,5]	485,48 $\pm$ 172,23 [#] 359,25 [95,5; 766,7]	683,17 $\pm$ 192,22 677,15 [157,5; 1 095,5]	+0,55 $p > 0,05$
	Valproate (n = 8)	1 139,93 $\pm$ 131,52 ^{§§} 1 034 [871,5; 1 259,5]	1 294,00 $\pm$ 224,44 [§] 1 065 [920,9; 1 585]	985,85 $\pm$ 130,27 1 034 [706,2; 1 172]	+0,74 $p < 0,05$
	Digoxin (n = 8)	1 168,97 $\pm$ 135,63 ^{§§} 1 016,9 [750,2; 1 709,5]	1 290,19 $\pm$ 219,28 [§] 1 412 [797,7; 1 825]	1 047,75 $\pm$ 162,97 921,35 [750,2; 1 284,9]	+0,55 $p > 0,05$
	Valproate + Digoxin (n = 8)	1 139,58 $\pm$ 127,15 ^{§§} 1 110,5 [750,2; 1 443]	1 053,18 $\pm$ 162,92 [§] 985,9 [674,6; 1 443]	1 225,99 $\pm$ 201,52 1 201,5 [883,2; 1 477,5]	-0,07 $p > 0,05$

BDNF – brain-derived neurotrophic factor.

Statistically significant differences:

[#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$ – compared with vehicle control (within one hemisphere);

[§] – $p < 0,05$; ^{§§} – $p < 0,01$ – compared with positive control (within one hemisphere).

Table 5

Spearman's correlations between EDLF, NGF and BDNF in the whole brain and separate hemispheres, ρ

Pairs of indicators	Vehicle control	Pentylentetrazole-induced kindling			
		Positive control	Valproate	Digoxin	Valproate + Digoxin
Whole brain					
EDLF – NGF	+0,24	–0,11	–0,18	–0,13	+0,02
EDLF – BDNF	+0,30	+0,38	+0,38	–0,55*	–0,02
NGF – BDNF	–0,48	–0,24	+0,37	+0,29	+0,26
Right hemisphere					
EDLF – NGF	+0,17	–0,02	+0,04	–0,43	+0,05
EDLF – BDNF	+0,35	+0,47	+0,48	–0,57	+0,69
NGF – BDNF	–0,87*	–0,43	+0,13	+0,29	+0,24
Left hemisphere					
EDLF – NGF	+0,29	+0,83*	+0,01	+0,04	+0,32
EDLF – BDNF	+0,18	+0,11	+0,72*	–0,51	–0,48
NGF – BDNF	–0,65	+0,19	+0,46	+0,23	+0,44

* – statistically significant correlation ($p < 0,05$).

neuronal hyperexcitability, neuroinflammation and oxidative stress, which lead to dysregulation of growth factors and a decrease in their expression (de Souza, 2019; Kazmi, 2020; Kılıç, 2025; Tekgul, 2020; Tirassa, 2007). Although valproate and digoxin do not have a significant normalizing effect on the content of NGF (valproate only tends to increase the content of this neurotrophin, while digoxin and the combination cause a statistically significant reduction in it compared with PC), both drugs in monotherapy and in combination restore the level of BDNF, which indicates their pronounced neuroprotective effect.

The role of NGF in epileptogenesis is ambiguous. On the one hand, its decrease is associated with neurodegenerative processes. On the other hand, NGF is able to change the balance between the inhibitory (GABAergic) and excitatory (glutamatergic) systems, and high levels of this neurotrophin can promote the sprouting of mossy fibers in the hippocampus, which is associated with the development of chronic epilepsy (Vast'ianov, 2012). This necessitates caution in interpreting changes in its content under the influence of a convulsant and the studied medicines. Thus, the decrease in NGF content observed against the background of sodium valproate, digoxin, and their combination may be associated with a specific effect on the signaling pathways of neuronal growth and requires additional in-depth study.

The effect of sodium valproate on the neurotrophic link of epileptogenesis may be associated with both a direct effect on the expression of neurotrophin genes through histone acetylation (Green, 2017), and with indirect antioxidant properties and the ability to modulate apoptosis and neuroinflammatory processes (Harrison, 2015; Terzioğlu Bebitoğlu, 2020). Digoxin, which has a

proven effect on the activity of cerebral Na^+, K^+ -ATPase (Tsyvunin, 2023a), may affect the level of neurotrophins through Ca^{2+} -dependent mechanisms, and changes in the correlations between EDLF, NGF and BDNF may be associated with the impact of the cardiac glycoside on the electrolyte balance of neurons (Buckalew, 2015).

In general, the immunohistochemical results, especially the established pronounced positive impact of the medicines on the content of BDNF in the brain, correspond to the clinically proven anticonvulsant effect of valproate and digoxin *per se*, as well as their combination. Therefore, the restoration of the cerebral BDNF can be considered a key marker of the anticonvulsant effect.

Although the combination of medicines showed a more pronounced clinical effect than the individual components *per se*, preventing the development of spontaneous convulsions, it did not have a synergistic effect on the neurotrophin link in the pathogenesis of seizures, possibly due to different interactions of sodium valproate and digoxin at the level of cellular signaling.

Thus, the restoration of BDNF levels after treatment can be considered as a marker of neuroprotection and, possibly, indirectly, of anticonvulsant action. NGF demonstrates complex dynamics: although its decrease indicates neurodegeneration, at the same time, overexpression of NGF can contribute to the formation of a hyperexcitable network by inducing mossy fiber sprouting in the hippocampus (Vast'ianov, 2012). Thus, the decrease in NGF during therapy may be adaptive in nature. Such a complex role of NGF in the pathogenesis of epilepsy clearly requires further research.

Correlation analysis of EDLF, NGF and BDNF contents in the whole brain, as well as in the right and left hemispheres separately indicates that the changes in

these factors after the administration of the medicines are complex, and individual statistically significant relationships may indicate sophisticated, apparently compensatory interactions in neurochemical systems.

The role of interhemispheric neurochemical asymmetry in epileptogenesis, as well as in the mechanisms of the anticonvulsant effect of individual AEDs, has been repeatedly discussed previously for GABA, glutamate, glutamate decarboxylase, serotonin, nitric oxide, and NO synthase (Emelianova 2008; Iarosh, 2014; Kavraiskiy, 2017). Although no neurochemical asymmetry of EDLF and NGF content between the cerebral hemispheres is observed in healthy animals, the average level of BDNF is 26% higher in the right hemisphere – tendentially. Obvious interhemispheric asymmetry is detected in the PC group for all studied parameters: a more pronounced decrease in EDLF and BDNF is observed in the right hemisphere, NGF – in the left (statistically significant). Sodium valproate in the model of chronic epileptogenesis causes a significant falling in EDLF and increases the content of BDNF exclusively in the right hemisphere, and also enhances the production of NGF only in the left hemisphere. Digoxin affects EDLF and NGF in both hemispheres, but more significantly increases the BDNF in the right one. A combination of both medicines has an interhemispheric effect similar to digoxin. Correlation analysis additionally confirms the profound differences in the impact of medicines on the content of EDLF and neurotrophins in different hemispheres of the brain – by changing not only the strength, but also the direction of the relationship.

Thus, the interhemispheric neurochemical asymmetry of EDLF, as well as NGF and BDNF, can be considered not only a proven sign of experimental epileptogenesis, but also one of the features of the implementation of the anticonvulsant effect of sodium valproate and digoxin.

Conclusions. The anticonvulsant efficacy of digoxin, sodium valproate, and their combination has been studied in a model of chronic epileptogenesis (pentylentetrazole-induced kindling), as well as the role of endogenous digitalis-like factor (EDLF), nerve growth factor (NGF), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the mechanisms of action of these medicines in view of interhemispheric asymmetry.

1. In the pentylentetrazole-induced kindling model in mice, it was shown that the combination of digoxin (0.8 mg/kg) with sodium valproate at a dose of 150 mg/kg ($\frac{1}{2}$ ED₅₀) significantly more clearly prevents the development of seizures than digoxin and valproate *per se*.

2. It was established that EDLF does not significantly participate in either the development of seizures or the anticonvulsant effect of sodium valproate and digoxin.

3. It was determined that sodium valproate, digoxin, and their combination have a pronounced neuroprotective effect by restoring the content of BDNF (but not NGF) in the brain during pentylentetrazole-induced kindling.

4. It was proven that the interhemispheric asymmetry of EDLF, as well as NGF and BDNF is not only a sign of experimental epileptogenesis, but also a feature of the central effect of sodium valproate and digoxin.

5. Correlation analysis indicates a complex interaction between endogenous digitalis-like and neurotrophic factors, which may be important in the development of new therapeutic approaches for epilepsy, in particular its refractory forms.

BIBLIOGRAPHY

- Buckalew V. M. Endogenous digitalis-like factors: an overview of the history. *Front. Endocrinol.* 2015. Vol. 6. P. 49.
- Вастьянов Р. С. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження) : дис. ... докт. мед. наук : 14.03.04. Одеса, 2012. 329 с.
- de Souza A. G., Chaves Filho A. J. M., Oliveira J. V. S., et al. Prevention of pentylentetrazole-induced kindling and behavioral comorbidities in mice by levetiracetam combined with the GLP-1 agonist liraglutide: involvement of brain antioxidant and BDNF upregulating properties. *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 429–439.
- Elkommos S., Mula M. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2022. Vol. 23. P. 2023–2034. DOI: 10.1080/14656566.2022.2128670.
- Green A. L., Zhan L., Eid A., et al. Valproate increases dopamine transporter expression through histone acetylation and enhanced promoter binding of Nurr1. *Neuropharmacology.* 2017. Vol. 125. P. 189–196.
- Ємельянова О. І. Протисудомна активність нових похідних карбамату : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05. Київ, 2008. 20 с.
- Harrison I. F., Crum W. R., Vernon A. C., Dexter D. T. Neurorestoration induced by the HDAC inhibitor sodium valproate in the lactacystin model of Parkinson's is associated with histone acetylation and upregulation of neurotrophic factors. *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172. № 16. P. 4200–4215.
- Iughetti L., Lucaccioni L., Fugetto F., et al. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides.* 2018. Vol. 72. P. 23–29.

Kavraiskiy D. P., Shtrygol' S. Y., Gorbach T. V., Shtrygol' D. V. The effect of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one and sodium valproate on the level of inhibitory and excitatory neurotransmitters in the brain in the hemispheric asymmetry aspect. *Клінічна фармація*. 2017. Т. 21. № 1. С. 30–39.

Kazmi Z., Zeeshan S., Khan A., et al. Anti-epileptic activity of daidzin in PTZ-induced mice model by targeting oxidative stress and BDNF/VEGF signaling. *Neurotoxicology*. 2020. Vol. 79. P. 150–163.

Kılıç Ü., Soytürk H., Yıldız A., Önal C. Modulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor gene expression in the hippocampus and cortex regions of rats with penicillin-induced experimental epilepsy: the effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Neurol. Sci. Neurophysiol.* 2025. Vol. 42. № 1. P. 14–21.

Min C., Jiang Y., Li M. A., et al. Comparison of the Therapeutic Effects of Sodium Valproate and Levetiracetam on Pediatric Epilepsy and the Effects of Nerve Growth Factor and γ -Aminobutyric Acid. *Iran. J. Public Health*. 2021. Vol. 50. № 3. P. 520.

Tekgul H., Simsek E., Erdoğan M. A., et al. The potential effects of anticonvulsant drugs on neuropeptides and neurotrophins in pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *Int. J. Neurosci.* 2020. Vol. 130. № 2. P. 193–203.

Terzioğlu Bebitoğlu B., Oğuz E., Gökçe A. Effect of valproic acid on oxidative stress parameters of glutamate-induced excitotoxicity in SH-SY5Y cells. *Exp. Ther. Med.* 2020. Vol. 20. № 2. P. 1321–1328.

Tirassa P., Costa N. CCK-8 induces NGF and BDNF synthesis and modulates TrkA and TrkB expression in the rat hippocampus and septum: effects on kindling development. *Neurochem. Int.* 2007. Vol. 50. № 1. P. 130–138.

Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res.* 2020. Vol. 167. Art. 106465. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2020.106465.

Tsyvunin V., Shtrygol S., Mishchenko M., Shtrygol D. Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Ceska Slov. Farm.* 2022. Vol. 71. P. 78–88. DOI: 10.5817/CSF2022-2-76.

Tsyvunin V. V., Shtrygol S. Y., Gorbach T. V. Effect of digoxin, sodium valproate, their combination and celecoxib on neuroactive amino acids content and cerebral Na^+ , K^+ -ATPase activity in pentylenetetrazole-kindled mice. *Pharmacol. Drug Toxicol.* 2023. Vol. 17. P. 227–239. DOI: 10.33250/17.04.227.

Tsyvunin V., Shtrygol S., Mishchenko M., et al. Effect of digoxin, sodium valproate, and celecoxib on the cerebral cyclooxygenase pathway and neuron-specific enolase under the pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Ceska Slov. Farm.* 2023. Vol. 72. P. 172–183. DOI: 10.5817/CSF2023-4-172.

Ярош О. О. Фармакодинаміка та фармакокінетика нового похідного монокарбаматів (AGB-31) з протисудомною активністю : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05. Київ, 2014. 20 с.

REFERENCES

- Buckalew, V.M. (2015). Endogenous digitalis-like factors: An overview of the history. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 49.
- de Souza, A.G., Chaves Filho, A.J.M., Oliveira, J.V.S., et al. (2019). Prevention of pentylenetetrazole-induced kindling and behavioral comorbidities in mice by levetiracetam combined with the GLP-1 agonist liraglutide: Involvement of brain antioxidant and BDNF upregulating properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 429–439.
- Elkommos, S., & Mula, M. (2022). Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23, 2023–2034. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2128670>.
- Emelianova, O.I. (2008). *Protysudomna aktivnist' novykh pokhidnykh karbamatu: Avtoref. dys. kand. med. nauk: 14.03.05* [Anti-convulsant activity of new carbamate derivatives: Abstract of the candidate's thesis]. Kyiv [in Ukrainian].
- Green, A.L., Zhan, L., Eid, A., et al. (2017). Valproate increases dopamine transporter expression through histone acetylation and enhanced promoter binding of Nurr1. *Neuropharmacology*, 125, 189–196.
- Harrison, I.F., Crum, W.R., Vernon, A.C., & Dexter, D.T. (2015). Neurorestoration induced by the HDAC inhibitor sodium valproate in the lactacystin model of Parkinson's is associated with histone acetylation and upregulation of neurotrophic factors. *British Journal of Pharmacology*, 172 (16), 4200–4215.
- Iarosh, O.O. (2014). *Farmakodynamika ta farmakokinetika novoho pokhidnoho monokarbamativ (AGB-31) z protysudomnoyu aktivnistyu: Avtoref. dys. kand. med. nauk: 14.03.05* [Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new monocarbamate derivative (AGB-31) with anticonvulsant activity: Abstract of the candidate's thesis]. Kyiv [in Ukrainian].
- Iughetti, L., Lucaccioni, L., Fugetto, F., et al. (2018). Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: A systematic review. *Neuropeptides*, 72, 23–29.
- Kavraiskiy, D.P., Shtrygol', S.Y., Horbach, T.V., & Shtrygol', D.V. (2017). The effect of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one and sodium valproate on the level of inhibitory and excitatory neurotransmitters in the brain in the hemispheric asymmetry aspect. *Klinichna Farmatsiia*, 21 (1), 30–39.
- Kazmi, Z., Zeeshan, S., Khan, A., et al. (2020). Anti-epileptic activity of daidzin in PTZ-induced mice model by targeting oxidative stress and BDNF/VEGF signaling. *Neurotoxicology*, 79, 150–163.
- Kılıç, Ü., Soytürk, H., Yıldız, A., & Önal, C. (2025). Modulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor gene expression in the hippocampus and cortex regions of rats with penicillin-induced experimental epilepsy: The effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 42 (1), 14–21.
- Min, C., Jiang, Y., Li, M.A., et al. (2021). Comparison of the therapeutic effects of sodium valproate and levetiracetam on pediatric epilepsy and the effects of nerve growth factor and γ -aminobutyric acid. *Iranian Journal of Public Health*, 50 (3), 520.
- Tekgul, H., Simsek, E., Erdoğan, M.A., et al. (2020). The potential effects of anticonvulsant drugs on neuropeptides and neurotrophins in pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *International Journal of Neuroscience*, 130 (2), 193–203.

Terzioğlu Bebitoğlu, B., Oğuz, E., & Gökçe, A. (2020). Effect of valproic acid on oxidative stress parameters of glutamate-induced excitotoxicity in SH-SY5Y cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20 (2), 1321–1328.

Tirassa, P., & Costa, N. (2007). CCK-8 induces NGF and BDNF synthesis and modulates TrkA and TrkB expression in the rat hippocampus and septum: Effects on kindling development. *Neurochemistry International*, 50 (1), 130–138.

Tsyvunin, V., Shtrygol, S., & Shtrygol, D. (2020). Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research*, 167, Article 106465. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2020.106465>

Tsyvunin, V., Shtrygol, S., Mishchenko, M., & Shtrygol, D. (2022). Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 71, 78–88. <https://doi.org/10.5817/CSF2022-2-76>.

Tsyvunin, V.V., Shtrygol, S.Y., & Gorbach, T.V. (2023). Effect of digoxin, sodium valproate, their combination and celecoxib on neuroactive amino acids content and cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity in pentylenetetrazole-kindled mice. *Pharmacology, Drug Toxicology and Therapy*, 17, 227–239. <https://doi.org/10.33250/17.04.227>.

Tsyvunin, V., Shtrygol, S., Mishchenko, M., et al. (2023). Effect of digoxin, sodium valproate, and celecoxib on the cerebral cyclooxygenase pathway and neuron-specific enolase under the pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 72, 172–183. <https://doi.org/10.5817/CSF2023-4-172>.

Vast'ianov, R.S. (2012). *Patofiziologichni mekhanizmy epileptychnoi aktyvnosti pry khronichnii epilepsii (eksperymentalne doslidzhennia): Dys. dokt. med. nauk: 14.03.04* [Pathophysiological mechanisms of epileptic activity in chronic epilepsy (experimental study): Doctoral thesis]. Odesa [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 27.01.2025

Стаття прийнята до друку 30.06.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflicts of interest. The authors have no conflict of interest to declare. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Authors' contribution:

Tsyvunin V.V. – collection and analysis of literature, experimental data collection, statistical analysis of data, conclusions, article writing;

Shtrygol' S.Yu. – idea, concept and design of the study, correction of the article;

Lytkin D.V. – participation in experimental data collection;

Taran A.V. – participation in experimental data collection;

Shtrygol' D.V. – participation in experimental data collection.

E-mail address for correspondence with authors:

tsyvunin-vad@ukr.net

УДК 615.32: [634.572:58.192

Наталія ДОНЕЦЬ

доктор філософії з біології, завідувач навчально-дослідної агробіостанції, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (nataliavdonets@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1187-6721

Світлана ПРИПЛАВКО

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (ngubiolog@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-4326-8547

Олена КУЧМЕНКО

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (kuchmeh@yahoo.com)

ORCID: 0000-0002-3021-8583

SCOPUS: 35191936100

Валентина ГАВІЙ

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (gaviyv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2804-0456

Юлія ПАЛИВОДА

доктор філософії з біології, асистент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (yulia.palivoda@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6544-3441

Бібліографічний опис статті: Донець Н., Приплавко С., Кучменко О., Гавій В., Паливода Ю. (2025). Вплив метаболічно активних речовин та їх комбінацій на вміст аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіячів *Ginkgo biloba* L. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 221–227, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-221>

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ НА ВМІСТ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ФЛАВОНОЇДІВ У ЛИСТКАХ СІЯЧІВ *GINKGO BILOBA* L.

Актуальність. Удосконалення технологій вирощування *Ginkgo biloba* L. (гінкго дволопатеве) у помірноконтинентальних кліматичних умовах може забезпечити стаке постачання сировини для виробництва ліків і біологічно активних добавок. Створення спеціалізованих плантацій дозволить організувати ефективне виробництво високоякісної сировини для фармацевтичної промисловості. Заходом для підвищення посівної якості, росту молодих рослин і формування лікарської сировини може бути передпосівна обробка насіння гінкго метаболічно активними речовинами природного походження, як-от вітамін Е, убіхінон-10, метіонін, MgSO_4 , параоксibenзойна кислота, їх комбінаціями, які не токсичні для здоров'я людини та тварин, мають високу ефективність у малих концентраціях.

Мета дослідження – встановлення впливу метаболічно активних речовин та їх комбінацій за їх застосування для обробки насіння перед висівом на вміст аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіячів гінкго.

Матеріал і методи. У дослідженні використовували посівний матеріал, який формувався в умовах міста Києва. Насіння обробляли розчинами досліджуваних сполук, а також їх комбінаціями. Вміст аскорбінової кислоти та суми флавоноїдів визначали в листках 75-денних сіячів гінкго спектрофотометрично.

Результати дослідження. Отримані результати свідчать, що накопичення аскорбінової кислоти було найбільшим у варіантах, де для обробки насіння перед висівом використовували розчин MgSO_4 та комбінацію речовин у такому складі: вітамін Е + метіонін + параоксibenзойна кислота. Дані речовини забезпечили зростання вмісту аскорбінової кислоти на 26,6 і 26,4% відповідно, порівняно з контролем.

Застосування всіх препаратів приводило до більшого накопичення флавоноїдів, порівняно з контрольним варіантом. Найбільше значення було відмічено у варіантах із застосуванням таких комбінацій речовин: вітамін Е + метіонін + параоксibenзойна кислота + MgSO_4 , вітамін Е + метіонін + параоксibenзойна кислота. Вони перевищували контрольні значення на 125,6 і 127,2% відповідно.

Висновок. Передпосівна обробка насіння гінкго метаболічно активними речовинами та їх комбінаціями має позитивну дію на накопичення вторинних метаболітів у листках сіячів релікта. Застосування таких речовин є ефективним заходом для підвищення вмісту аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіячів гінкго, що дозволяє отримувати сировину для фармацевтичної промисловості під час плантаційного вирощування.

Ключові слова: *Ginkgo biloba* L., плантаційне вирощування, вітамін Е, убіхінон-10, параоксibenзойна кислота, метіонін, MgSO_4 , аскорбінова кислота, флавоноїди, антиоксидантний захист.

Nataliia DONETS

PhD in Biological Science, Head of the Educational and Research Agrobiostation, Mykola Gogol Nizhyn State University, Hrafska Street, 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600 (nataliavdonets@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1187-6721

Svitlana PRYPLAVKO

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor at the Department of Biology, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska Street, 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600 (ngubiolog@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-4326-8547

Olena KUCHMENKO

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska Street, 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600 (kuchmeh@yahoo.com)

ORCID: 0000-0002-3021-8583

SCOPUS: 35191936100

Valentyna HAVII

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Biology, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska Street, 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600 (gaviyv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2804-0456

Yuliia PALYVODA

PhD in Biological Science, Assistant Professor at the Department of Biology, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska Street, 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600

ORCID: 0000-0001-6544-3441

To cite this article: Donets N., Pryplavko S., Kuchmenko O., Havii V., Palyvoda Yu. (2025). Vplyv metabolichno aktyvnykh rehovyn ta yikh kombinatsii na vmist askorbinovoyi kysloty ta flavonoyidiv u lystkakh siiantsiv *Ginkgo biloba* L. [Influence of metabolically active substances and their combinations on the content of ascorbic acid and flavonoids in the leaves of *Ginkgo biloba* L. seedlings]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 221–227, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-221>

INFLUENCE OF METABOLICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND THEIR COMBINATIONS ON THE CONTENT OF ASCORBIC ACID AND FLAVONOIDS IN THE LEAVES OF *GINKGO BILOBA* L. SEEDLINGS

Actuality. Improving the cultivation technologies for *Ginkgo biloba* L. in moderately continental climatic conditions can ensure a sustainable supply of raw materials for the production of medicines and biologically active supplements. Creating specialized plantations will enable the organization of efficient production of high-quality raw materials for the pharmaceutical industry. A measure to improve seed quality, growth of young plants, and the formation of medicinal raw materials can be pre-sowing treatment of ginkgo seeds with metabolically active substances of natural origin, such as vitamin E, ubiquinone-10, methionine, MgSO_4 , para-hydroxybenzoic acid, and their combinations, which are non-toxic to human and animal health and exhibit high efficacy at low concentrations.

The aim of the study is to establish the influence of metabolically active substances and their combinations, when applied for pre-sowing seed treatment, on the content of ascorbic acid and flavonoids in the leaves of ginkgo seedlings.

Material and methods. In the study, seed material formed in Kyiv was used. Seeds were treated with solutions of the investigated compounds and their combinations. The contents of ascorbic acid and total flavonoid were determined spectrophotometrically in the leaves of 75-day-old ginkgo seedlings.

Research results. Our findings indicate that the highest accumulation of ascorbic acid was observed in variants where MgSO_4 solution and the combination of vitamin E + methionine + para-hydroxybenzoic acid were used for pre-sowing seed treatment. These substances led to an increase in ascorbic acid content by 26,6 and 26,4%, respectively, compared to the control.

The application of all tested preparations resulted in greater flavonoid accumulation compared to the control variant. The most significant increases were noted in variants using the combinations of vitamin E + methionine + para-hydroxybenzoic acid + MgSO_4 and vitamin E + methionine + para-hydroxybenzoic acid. These exceeded control values by 125,6 and 127,2%, respectively.

Conclusion. Pre-sowing treatment of ginkgo seeds with metabolically active substances and their combinations has a positive effect on the accumulation of secondary metabolites in the leaves of relic seedlings. The use of such substances is an effective measure to increase the content of ascorbic acid and flavonoids in the leaves of ginkgo seedlings, which allows for obtaining raw materials for the pharmaceutical industry through plantation cultivation.

Key words: *Ginkgo biloba* L., plantation cultivation, vitamin E, ubiquinone-10, para-hydroxybenzoic acid, methionine, MgSO_4 , ascorbic acid, flavonoids, antioxidant protection.

Вступ. Актуальність. Деревні лікарські рослини – це дерева, кущі та ліани, сировину яких часто використовують у медицині для лікування захворювань або як допоміжні засоби для підтримання здоров'я людини. Кора, листя, плоди або насіння таких рослин містять багато активних речовин, які мають лікувальні властивості. Чималий список лікарських речовин мають голонасінні рослини. Найбільш значущою голонасінною рослиною, яка має велику кількість лікарських сполук, є гінкго дволопатеве (*Ginkgo biloba* L.). Це дерево – жива викопна рослина, яка належить до родини гінкгових, яка існує на нашій планеті вже понад 270 мільйонів років. Природні ареали поширення цієї рослини значно віддалені. Але, завдяки достатній зимостійкості, високій вітростійкості, резистентності до шкідників і хвороб, а також атмосферних викидів важких металів і радіоактивного забруднення, це дерево може рости в умовах помірно континентального клімату. Удосконалення технологій вирощування гінкго в таких умовах може забезпечити стаке постачання сировини для виробництва ліків і біологічно активних добавок, адже гінкго має значні лікувальні властивості. Створення спеціалізованих плантацій дозволить організувати ефективне виробництво високоякісної сировини для фармацевтичної промисловості.

Заходом для підвищення посівної якості, росту молодих рослин і формування лікарської сировини може бути передпосівна обробка насіння гінкго метаболічно активними речовинами природного походження, як-от вітамін Е, убіхінон-10, метіонін, MgSO_4 , параоксибензойна кислота (далі – ПОБК), та їх комбінаціями, які не токсичні для здоров'я людей і тварин, мають високу ефективність, у малих концентраціях.

Рослини розвинули складні фізіологічні та біохімічні адаптації, щоб справлятися з різними чинниками впливу на ріст і розвиток організму (Osakabem, 2014), сприяти накопиченню вторинних метаболітів (Dawane, 2020). Такі вторинні метаболіти, як аскорбінова кислота (далі – АК), флавоноїди й інші, є неферментними антиоксидантами прооксидантно-антиоксидантної системи рослин. Їхній синтез залежить від генетичних особливостей рослини й умов середовища. Вони відіграють ключову роль в антиоксидантному захисті клітин від пошкодження вільними радикалами (Vauzour, 2010). Окрім важливої ролі у фізіології стресу рослин для адаптації до стресу, вторинні метаболіти, що містяться в рослинах, надають їм лікувальних властивостей і роблять їх цінною сировиною для фармацевтичної промисловості.

Мета дослідження – встановлення впливу метаболічно активних речовин та їх комбінацій під час застосування для обробки насіння перед висівом на вміст аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіянців гінкго.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили в умовах закритого ґрунту, опалювальної стаціонарної скляної теплиці на території навчально-дослідної агробіостанції та в навчально-науковій лабораторії з біохімічних і медико-валеологічних досліджень Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Використовували посівний матеріал, який формувався у кліматичних умовах м. Києва. Насіння гінкго збирали впродовж 2019–2023 рр. з екземплярів, які зростають у Національному ботанічному саду імені М.М. Гришка НАН України (м. Київ), у жовтні – листопаді. Матеріалом дослідження слугували молоді рослини *Ginkgo biloba*, отримані після проростання насіння (рис. 1). Для обробки насіння використовували метаболічно активні речовини: вітамін Е (10^{-8} М) – Е, убіхінон-10 (10^{-8} М) – Q, параоксибензойну кислоту (ПОБК) (0,001%) – П, магній сульфат (MgSO_4) (0,001%) – Mg, метіонін (0,001%) – М, а також їх комбінації в такому складі: вітамін Е (10^{-8} М) + убіхінон-10 (10^{-8} М) – EQ, вітамін Е (10^{-8} М) + метіонін + ПОБК (0,001%) – ЕМП, вітамін Е (10^{-8} М) + метіонін + ПОБК (0,001%) + MgSO_4 (0,001%) – ЕМПМg.

Для порівняння дії досліджуваних речовин використовували біостимулятор росту Стимпо (0,2 мл на 200 мл води). Насінневий матеріал витримували в розчинах метаболічно активних речовин протягом однієї доби. У контрольному варіанті застосовували дистильовану воду.

Висів здійснювали в ємкості з підготовленим субстратом, який складався з дернового ґрунту, торфу та листового перегною у співвідношенні 1:1:3, в однакові терміни (21–30 грудня).



Рис. 1. Сіянці гінкго дволопатевого

Визначення вмісту аскорбінової кислоти в листках 75-денних сіянців гінкго здійснювали згідно з методом E.J. Hewitt і G.J. Dickes (Hewitt, 1961).

Визначення вмісту суми флавоноїдів проводили спектрофотометрично, у перерахунку на рутин (Zhu, 2010). Дослідження проводили у третій декаді червня, на 80-денних сіянцях гінкго.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і абсолютно сухої речовини (%) розраховували за формулою:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

де:

D – оптична щільність досліджуваного розчину;

D_0 – оптична щільність розчину рутину;

m – маса сировини, г;

m_0 – маса рутину, г;

W – втрата в масі під час висушування сировини, % (Глуценко, 2014).

Статистична обробка результатів здійснювалась методами математичної статистики за допомогою стандартних вбудованих функцій пакету спеціалізованого програмного забезпечення MS Office Excel – 2010 (пакет «Аналіз даних») (Томашевський, 2015).

Результати дослідження та їх обговорення.

Синтез аскорбінової кислоти важливий для рослин, оскільки вона є субстратом для знешкодження активних утворень кисню, в умовах окисного стресу (Foyer, 2011). Вона також бере участь у процесах росту, у водному обміні, стимулює реакції метаболізму, пов'язані з обміном нуклеїнових кислот і синтезом протеїну, а також виступає в ролі кофактору у процесах регуляції активності ензимів (Conklin, 2001). Аскорбінова кислота вступає в синергічну дію із флавоноїдами, регенерує окиснену форму вітаміну Е чи каротиноїдів, відновлює їхню антиоксидантну активність (Imai, 1999). Високий вміст цієї сполуки (приблизно 10%) у хлоропластах свідчить про її адаптивну роль у захисті фотосинтетичного апарату рослин від пошкоджень, зумовлених надлишком світла або іншими стресовими факторами (Noctor, 1998).

Результати дослідження впливу метаболічно активних речовин і їх комбінацій на вміст аскорбінової кислоти в сіянцях гінкго представлено в таблиці 1.

Отримані нами результати свідчать, що накопичення аскорбінової кислоти було найбільшим у варіантах, де для обробки насіння перед висівом використовували розчин Mg та комбінацію речовин у складі ЕМП. Дані речовини забезпечили зростання вмісту АК на 26,6 і 26,4% відповідно, порівняно з контролем, та на 9,0 і 8,8% порівняно з варіантом використання препарату Стимпо.

Таблиця 1

Вплив метаболічно активних речовин та їх комбінацій на вміст аскорбінової кислоти в листках 75-денних сіянців *Ginkgo biloba* L. (середнє за 2020–2024 рр.)

Варіанти дослідів	Вміст аскорбінової кислоти	
	мкмоль/г сирової маси	% до контролю
Контроль	17,92 ± 0,39	100,0
Стимпо	21,02 ± 0,56*	117,6
П	21,35 ± 0,59*	119,1
М	21,52 ± 0,97*	120,1
Mg	22,69 ± 0,69*#	126,6
Е	20,61 ± 0,99*	114,9
Q	18,67 ± 0,91	104,2
EQ	19,88 ± 0,86*	110,9
ЕМП	22,65 ± 0,93*#	126,4
ЕМПМg	22,18 ± 0,87*	123,7

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з контролем, $p < 0,05$; # – достовірно порівняно з варіантом, насіння якого оброблене стимулятором росту Стимпо, $p < 0,05$.

Варто зазначити, що в інших варіантах показники теж перевищували контрольні значення (у межах 4,2–23,7%), але у варіантах з використанням Е, Q, а також комбінації речовин з EQ значення були нижчими, ніж у варіанті застосування препарату Стимпо. Збільшення вмісту аскорбінової кислоти в листках сіянців гінкго може свідчити про те, що в період активного росту рослин вона необхідна для синтезу білків та інших біомолекул, а під час фотосинтезу допомагає захищати хлорофіл від окиснення.

Найбільш численною групою вторинних метаболітів, які входять до складу прооксидантно-антиоксидантної системи рослин, є флавоноїди – група поліфенольних сполук C6-C3-C6-ряду, які синтезуються суто у вищих рослинах. Роль флавоноїдів полягає у здатності стабілізувати клітинні мембрани; модулювати активність різних ферментів, впливати на різноманітні біохімічні процеси в організмі; інгібувати ріст патогенних грибів, бактерій і вірусів; захищати від УФ-променів; хелатувати іони металів.

Флавоноїди є основними фізіологічно активними компонентами рослин, відіграють важливу роль у поглинанні активних форм кисню та забезпеченні нормального росту та розвитку рослин. Зміни умов вирощування, як-от освітленість, вологість, температура, мінеральне живлення, можуть істотно вплинути на синтез і накопичення флавоноїдів у гінкго (Wang, 2022). Завдяки здатності знижувати мета-

болічну активність ферментів у шляхах генерації активних форм кисню флавоноїди індують активізацію антиоксидантних систем клітини. Особливо важливою властивістю флавоноїдів є їхня здатність до синергізму з іншими антиоксидантами. Наприклад, у поєднанні з аскорбіновою кислотою флавоноїди утворюють ефективні антиоксидантні пари. Аскорбінова кислота відновлює окиснені флавоноїди, відновлює їхню антиоксидантну активність. Отже, цей тандем забезпечує більш тривалу й ефективну нейтралізацію вільних радикалів, захищає клітини від окисного пошкодження (Чекман, 2000).

Флавоноїди містяться в епідермісі листя і зазвичай накопичуються у формі глікозидів у вакуолях рослинних клітин (Cheng, 2000).

Результати дослідження впливу метаболічно активних речовин та їх комбінацій на вміст флавоноїдів у листках сіянців гінкго відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив метаболічно активних речовин та їх комбінацій на сумарний вміст флавоноїдів у листках 80-денних сіянців *Ginkgo biloba* L. (середнє за 2020–2024 рр.)

Варіанти дослідів	Вміст флавоноїдів	
	%	% до контролю
Контроль	1,25 ± 0,11	100,0
Стимпо	1,81 ± 0,09*	144,8
П	2,03 ± 0,09*#	162,4
М	2,65 ± 0,08*#	212,0
Mg	1,40 ± 0,06	112,0
Е	1,90 ± 0,05*	152,0
Q	2,50 ± 0,08*#	200,0
EQ	2,02 ± 0,06*	161,6
ЕМП	2,84 ± 0,07*#	227,2
ЕМПМg	2,82 ± 0,09*#	225,6

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з контролем, $p < 0,05$; # – достовірно порівняно з варіантом, насіння якого оброблене стимулятором росту Стимпо, $p < 0,05$.

У результаті проведених нами досліджень з'ясовано, що передпосівна обробка насіння досліджуваними речовинами сприяла збільшенню вмісту флавоноїдів у листках сіянців гінкго. Застосування всіх препаратів приводило до більшого накопичення флавоноїдів, порівняно з контрольним варіантом. Найбільше значення було відмічено у варіантах із застосуванням комбінацій речовин з ЕМПМg та ЕМП. Вони перевищували контрольні значення на 125,6 і 127,2% відповідно. Величини показників вмісту флавоноїдів у листках сіянців гінкго, за обробки насіння розчинами М, Q, П, EQ, Е, Mg, перевищують значення контролю на 112,0; 100,0; 62,4; 61,6; 52,0

та 12,0% відповідно. Порівняно з варіантом застосування стимулятора росту Стимпо застосування досліджуваних речовин також має перевагу, окрім варіанту використання Mg. Підвищений синтез флавоноїдів у листках сіянців гінкго може бути результатом не тільки генетично детермінованих особливостей розвитку рослини, спрямованих на забезпечення її виживання на ранніх етапах онтогенезу, а й впливу на рослини метаболічно активних речовин. Флавоноїди можуть відігравати важливу роль у регуляції росту й розвитку рослин, а також бути наслідком адаптації до специфічних умов вирощування, як-от брак або занадто яскраве освітлення.

Стимулюючий ефект впливу досліджуваних речовин можна пояснити їхньою здатністю стимулювати експресію ключових генів і активність ферментів у шляху біосинтезу рослин, контролюючи синтез вторинних метаболітів, які беруть участь в антиоксидантному захисті, перешкоджають окисному пошкодженню клітин (Miret, 2015).

Одним з найпоширеніших антиоксидантів серед метаболічно активних речовин, які було використано для досліджень, є вітамін Е (α -токоферол), який відіграє ключову роль у підтриманні оптимального окисно-відновного балансу у клітині. Він запобігає перекисному окисненню ліпідів шляхом знешкодження АФК та впливає на вироблення сигнальних молекул у регуляції експресії генів, які беруть участь у різних фізіологічних процесах. α -Токоферол належить до неферментних антиоксидантів. На думку вчених (Ohara, 2004), вітамін Е може виступати прооксидантом, але завдяки синергійній дії з аскорбіновою кислотою та каротиноїдами відбувається його регенерація. Вітамін Е – важлива ланка в системі антиоксидантного захисту рослин і тісно пов'язаний з гормональною регуляцією, впливає на біосинтез вторинних метаболітів.

Убіхінон-10 (коензим Q) також характеризується високими антиоксидантними властивостями. Шляхом регенерації токоферолу коензим Q знешкоджує вільні радикали та захищає клітини від перекисного окиснення ліпідів, водночас захищає рослину від наслідків окисного стресу. Убіхінон-10 – це багатofункціональна речовина, яка зміцнює клітинні мембрани, допомагає виробляти енергію у клітинах, захищає білки і ДНК від пошкоджень, відіграє важливу роль в енергетичному обміні клітини. Завдяки здатності індукувати утворення перекису водню убіхінон-10 опосередковано впливає на передачу сигналів між клітинами та регуляцію генної експресії, що є важливими процесами для забезпечення адаптації рослин до стресових умов, підтримання нормаль-

ного функціонування клітини. Убіхінон як потужний антиоксидант захищає ферменти, які беруть участь у синтезі вторинних метаболітів, від окиснювального пошкодження, тим самим підтримує їхню активність (Ohara, 2004). Амінокислоти, зокрема метіонін, є незамінними компонентами рослинних клітин, оскільки слугують вихідними сполуками для синтезу широкого спектра біологічно активних речовин, зокрема й ферментів, вітамінів і поліфенолів. Метіонін захищає клітину від окисного стресу, що важливо для збереження цілісності молекул, які беруть участь у біосинтезі вторинних метаболітів (Lenhart, 2015).

Роль параоксibenзойної кислоти як антиоксиданта в біологічних системах полягає в регуляції активності антиоксидантних ферментів, що забезпечує захист клітин від шкідливого впливу вільних радикалів (Barkosky, 2003).

Магній сульфат відіграє важливу роль у захисних механізмах рослинних організмів, впливає на різні біохімічні процеси, зокрема бере участь у синтезі вторинних метаболітів (Guo, 2016). Окрім того, як кофак-

тор для низки ферментів Mg^{2+} контролює детоксикацію активних форм кисню та синтез захисних сполук, створює безпосередній захист від біотичних стресових факторів (Faizan, 2022). Сульфур у складі магній сульфату впливає на активацію ферментів, які беруть участь у метаболічних процесах і підвищують стійкість рослин до хвороб, а також як складник амінокислот є будівельним матеріалом для білків і ферментів, які виконують різноманітні функції в рослині. Сульфур також бере участь в антиоксидантній системі клітини, захищає її від пошкоджень (Guo, 2016).

Висновки. Отже, вивчення впливу передпосівної обробки насіння гінкго метаболічно активними речовинами та їх комбінаціями показало позитивну дію на накопичення вторинних метаболітів у листках сіянців релікта. Це надає молодим рослинам додаткового антиоксидантного захисту. Застосування таких речовин є ефективним заходом для підвищення вмісту аскорбінової кислоти та флавоноїдів у листках сіянців гінкго, що дозволяє отримувати сировину для фармацевтичної промисловості під час плантаційного вирощування.

ЛІТЕРАТУРА

- Глушенко А. В. Методика визначення кількості вмісту флавоноїдів в екстрактах кураю пагорбкового (*Salsola Collina* L.). *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 46–49.
- Томашевський О. В., Рісіков В. П. Комп'ютерні технології статистичної обробки даних : навчальний посібник. Запоріжжя : Запорізький національний технічний університет, 2015. 175 с.
- Чекман І. С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект. *Фітотерапія в Україні*. 2000. № 2. С. 3–5.
- Barkosky R. R., Einhellig F. A. Allelopathic interference of plant water relationships by para-hydroxybenzoic acid. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*. 2003. Vol. 44. P. 53–58.
- Cheng S., Gu M., Shu H. Advances in research on flavonoids in *Ginkgo biloba* leaf. *Scientia Silvae Sinicae* 2000. Vol. 36. P. 110–115.
- Conklin P. I. Recent advances in the role and biosynthesis of ascorbic acid in plants. *Plant Cell Environ.* 2001. Vol. 24. P. 383–94.
- Dawane V., Pathak B. Assessment of secondary metabolite profile and quantification method development for Lupeol and Caffeic acid by HPTLC in *Avicennia marina* pneumatophore roots. *Biocatal. Agricult. Biotechnol.* 2020. Vol. 26.
- Faizan M., Bhat J. A., El-Serehy H. A., Moustakas M., & Ahmad P. Magnesium oxide nanoparticles (MgO-NPs) alleviate arsenic toxicity in soybean by modulating photosynthetic function, nutrient uptake and antioxidant potential. *Metals*. 2022. Vol. 12 (12). P. 2030.
- Foyer C. H., Noctor G. Ascorbate and glutathione: the heart of the redox hub. *Plant Physiol.* 2011. № 155. P. 16. DOI: 10.1104/pp.110.167569.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *The Crop Journal*. 2016. Vol. 4 (2). P. 83–91.
- Hewitt E. J., Dickes G. J. Spectrophotometric measurements on ascorbic acid and their use for the estimation of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in plant tissue. *The Biochemical J.* 1961. Vol. 78. № 2. P. 384–391.
- Hongbin Zhu, Yuzhi Wang, Yuxuan Liu et al. Analysis of Flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by UV-Vis-Spectrophotometry with Comparative Study on Different Extraction Technologies. *Food Anal. Methods*. 2010. Vol. 3. P. 90–97.
- Imai T., Kingston-Smith A. H., Foyer C. H. Inhibition of endogenous ascorbate synthesis in potato leaves supplied with exogenous ascorbate. *Free Rad Res.* 1999. Vol. 31. P. 171–179.
- Lenhart K., Althoff F., Greule M., Keppler, F. Methionine, a precursor of methane in living plants. *Biogeosciences*. 2015. Vol. 12 (6). P. 1907–1914.
- Miret J. A., Munné-Bosch S. Redox signaling and stress tolerance in plants: a focus on vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*. 2015. P. 29–38. DOI: 10.1111/nyas.12639.
- Noctor G., Foyer C. H. Ascorbate and glutathione: keeping active oxygen under control. *Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. 1998. Vol. 49. P. 249–279.
- Ohara K., Kokado Y., Yamamoto H., Sato F., Yazaki K. Engineering of ubiquinone biosynthesis using the yeast *coq2* gene confers oxidative stress tolerance in transgenic tobacco. *Plant J*. 2004. № 40. P. 734–743. DOI: 10.1111/j.1365-3113X.2004.02246.x.
- Osakabe Y., Osakabe K., Shinozaki K., Tran L. S. P. Response of plants to water stress. *Frontiers in plant science*. 2014. Vol. 5. P. 86.

Vauzour D., Rodriguez-Mateos A., Corona G., Oruna-Concha M. J., Spencer J. P. E. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*. 2010. Vol. 2. Iss. 11. P. 1106–1131.

Wang Q., Jiang Y., Mao X., Yu W., Lu J., Wang L. Integration of morphological, physiological, cytological, metabolome and transcriptome analyses reveal age inhibited accumulation of flavonoid biosynthesis in *Ginkgo biloba* leaves. *Industrial Crops and Products*. 2022. P. 187, 115405.

REFERENCES

Hlushchenko, A.V. (2014). Metodyka vyznachennia kilkosti vmistu flavonoidiv v ekstraktakh kuraiu pahorbkovoho (Salsola Collina L.) [Methodology for determining the amount of flavonoids in extracts of Salsola Collina L.]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2. 46–49 [in Ukrainian].

Tomashevskiy, O.V., & Rysikov, V.P. (2015). Kompiuterni tekhnolohii statystychnoi obrobky danykh : navch. posib. [Computer technologies of statistical data processing: teaching aids]. Zaporizhzhia: Zaporizkyi natsionalnyi tekhnichnyi universytet [in Ukrainian].

Chekman, I.S. (2000) Flavonoidy – kliniko-farmakolohichniy aspekt [Flavonoids – clinical and pharmacological aspects]. *Fitoterapiya v Ukraïni – Phytotherapy in Ukraine*. 2. 3–5 [in Ukrainian].

Barkosky, R.R., & Einhellig, F.A. (2003) Allelopathic interference of plant water relationships by para-hydroxybenzoic acid. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*. 44. 53–58.

Cheng, S., Gu, M., & Shu, H. (2000) Advances in research on flavonoids in *Ginkgo biloba* leaf. *Scientia Silvae Sinicae*. 36. 110–115.

Conklin, P.I. (2001) Recent advances in the role and biosynthesis of ascorbic acid in plants. *Plant Cell Environ*. 24. 383–394.

Dawane, V., & Pathak, B. (2020) Assessment of secondary metabolite profile and quantification method development for Lupeol and Caffeic acid by HPTLC in *Avicennia marina* pneumatophore roots. *Biocatal. Agricult. Biotechnol*. 26.

Faizan, M., Bhat, J.A., El-Serehy, H.A., Moustakas, M., & Ahmad P. (2022) Magnesium oxide nanoparticles (MgO-NPs) alleviate arsenic toxicity in soybean by modulating photosynthetic function, nutrient uptake and antioxidant potential. *Metals*. 12 (12). 2030.

Foyer, C.H., & Noctor, G. (2011) Ascorbate and glutathione: the heart of the redox hub. *Plant Physiol*. 155. 16. DOI: 10.1104/pp.110.167569.

Guo, W., Nazim, H., Liang, Z., & Yang, D. (2016.) Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *The Crop Journal*. 4 (2). 83–91.

Hewitt, E.J., & Dickes, G.J. (1961) Spectrophotometric measurements on ascorbic acid and their use for the estimation of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in plant tissue. *The Biochemical J*. 78 (2). 384–391.

Hongbin Zhu, Yuzhi Wang, Yuxuan Liu et al. (2010). Analysis of Flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by UV-Vis-Spectrophotometry with Comparative Study on Different Extraction Technologies. *Food Anal. Methods*. 3. 90–97.

Imai, T., Kingston-Smith, A.H., & Foyer, C.H. (1999) Inhibition of endogenous ascorbate synthesis in potato leaves supplied with exogenous ascorbate. *Free Rad Res*. 31. 171–179.

Lenhart, K., Althoff, F., Greule, M., & Keppler, F. (2015.) Methionine, a precursor of methane in living plants. *Biogeosciences*. 12 (6). 1907–1914.

Miret, J.A., & Munné-Bosch, S. (2015) Redox signaling and stress tolerance in plants: a focus on vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*. 29–38. DOI: 10.1111/nyas.12639.

Noctor, G., & Foyer, C.H. (1998) Ascorbate and glutathione: keeping active oxygen under control. *Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. 49. 249–279.

Ohara, K., Kokado, Y., Yamamoto, H., Sato, F., & Yazaki, K. (2004). Engineering of ubiquinone biosynthesis using the yeast coq2 gene confers oxidative stress tolerance in transgenic tobacco. *Plant J*. 40. 734–743. DOI: 10.1111/j.1365-3113.2004.02246.x.

Osakabe, Y., Osakabe, K., Shinozaki, K., & Tran, L.S.P. (2014). Response of plants to water stress. *Frontiers in plant science*. 5. 86.

Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M.J., & Spencer, J.P.E. (2010). Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*. 2 (11). 1106–1131.

Wang, Q., Jiang, Y., Mao, X., Yu, W., Lu, J., & Wang, L. (2022). Integration of morphological, physiological, cytological, metabolome and transcriptome analyses reveal age inhibited accumulation of flavonoid biosynthesis in *Ginkgo biloba* leaves. *Industrial Crops and Products*. 187, 115405.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2025

Стаття прийнята до друку 02.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Донець Н.В. – ідея, дизайн дослідження, збір і аналіз літератури, коректування статті;

Приплавко С.О. – участь у написанні статті;

Кучменко О.Б. – участь у написанні та коректуванні статті;

Гавій В.М. – участь у написанні статті;

Паливода Ю.М. – участь у коректуванні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: nataliavdonets@gmail.com

UDC 615.12:615.234:616.24-007.272-08

Liliia BUDNIAK

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Roksolana BASARABA

PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Teatralnaya Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (roksishka1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0799-7718

SCOPUS: 57219297035

Iryna BILYK

PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska Street, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018 (ibilyk@ifnmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4048-2820

SCOPUS: 57218390467

Liudmyla SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Roman KOTSYUBA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Foreign Languages, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (kotsyuba@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7027-9073

SCOPUS: 59518723200

To cite this article: Budniak L., Basaraba R., Bilyk I., Slobodianiuk L., Kotsyuba R. (2025). Doslidzhennia asortymentu likarskykh zasobiv, shcho zastosovuiut pry obstruktyvnykh zakhvoriuvanniakh dykhalnykh shliakhiv, u konteksti derzhavnoi prohramy reimbursatsii «Dostupni Liky» [Analysis of the range of medicines used for obstructive airway diseases in the context of the “Affordable medicines” state reimbursement program]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 228–236, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-228>

ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINES USED FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES IN THE CONTEXT OF THE “AFFORDABLE MEDICINES” STATE REIMBURSEMENT PROGRAM

Actuality. The high prevalence of obstructive airway diseases and their significant impact on population health necessitate constant monitoring and analysis of the pharmaceutical market to ensure accessibility and availability of effective treatment. Studying the range of medicines used in the treatment of such diseases contributes to improving therapeutic strategies and optimizing pharmaceutical care.

The purpose of the study is to investigate the range of medicines for obstructive airway diseases.

Material and methods. The objects of the study were the directory of medicines Compendium online (group R03 – drugs for obstructive airway diseases), the State register of medicines of Ukraine, the State Formulary of Medicines, the Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine, online resources for searching medicines in Ukrainian – *Tabletki.ua* and *Apteki.ua*. The study applied a range of research methods, such as marketing analysis, mathematical and statistical data processing, logical generalization, and graphical visualization techniques.

Research results. As of April 2025, 62 trade names of medicines for the treatment of obstructive airway diseases were registered in Ukraine, represented by 156 pharmaceutical product items, considering their dosage forms and strengths. Among them, imported medicines predominate, accounting for 70,5% of the total assortment, while domestic products account for 29,5%. The leading supplier country of imported medicines is India (30%), followed by Poland (15,5%), whereas the remaining 14 countries contribute considerably smaller shares.

Regarding domestic production, the leading domestic manufacturers for obstructive airway diseases are PJSC “Farmak” (23,9%), LLC “Yuria-Farm” (15,2%), and LLC “Multispray” (10,8%). These three companies collectively represent nearly half (49,9%).

By component composition, monocomponent medicines dominate the market, accounting for 78,8% of the total, which is more than four times the share of two-component medicines (18,6%). Multi-component medicines make up only a marginal portion (2,6%).

Analysis of dosage forms revealed that chewable tablets are the most prevalent (19,9%), primarily represented by Montelukast, which is used as add-on therapy, particularly in patients with bronchial asthma. Inhalation aerosols (17,3%) and inhalation powders (16,0%) are commonly used due to their effectiveness in delivering bronchodilators and inhaled corticosteroids directly to the lower airways. Other notable dosage forms include tablets (12,8%), suspensions for spraying and inhalation (11,6%), and inhalation solutions (10,3%), commonly used in nebulizer therapy.

The analysis also considered the distribution of medicines by International Nonproprietary Names, highlighting the predominance of Montelukast, Budesonide, and Theophylline.

Among the studied monocomponent and two-component medicines, several are included in the "Affordable Medicines" program. According to Order № 440 of the Ministry of Health of Ukraine, certain medicines with the following international nonproprietary names are eligible for reimbursement, including full or partial cost coverage: Salbutamol, Beclometasone, and Tiotropium bromide (monocomponent), as well as Salmeterol with Fluticasone and Formoterol with Budesonide (two-component combinations).

Conclusion. The pharmaceutical market of Ukraine for medicines used in the treatment of obstructive airway diseases was analyzed. The results of the study support the feasibility of expanding the range of domestically produced medicines and increasing their presence on the national pharmaceutical market.

Key words: obstructive airway diseases, pharmaceutical market, assortment analysis, Affordable Medicines program, medicine reimbursement.

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 Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Роксолана БАСАРАБА

кандидат фармацевтичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (roksishka1@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0799-7718

SCOPUS: 57219297035

Ірина БІЛИК

кандидат фармацевтичних наук, асистент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018 (ibilyk@ifnmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4048-2820

SCOPUS: 57218390467

Людмила СЛОБОДЯНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я 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 університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kotsyuba@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7027-9073

SCOPUS: 59518723200

Бібліографічний опис статті: Будняк Л., Басараба Р., Білик І., Слободянюк Л., Коцюба Р. (2025). Дослідження асортименту лікарських засобів, що застосовують при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, у контексті державної програми реімбурсації «Доступні ліки». *Фітотерапія. Часопис*, 3, 228–236, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-228>

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, У КОНТЕКСТІ ДЕРЖАВНОЇ ПРОГРАМИ РЕІМБУРСАЦІЇ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»

Актуальність. Значна поширеність обструктивних захворювань дихальних шляхів та їхній суттєвий вплив на стан здоров'я населення зумовлюють необхідність постійного моніторингу й аналізу фармацевтичного ринку з метою забезпечення доступності та наявності ефективного лікування. Вивчення асортименту лікарських засобів, що застосовуються для лікування таких захворювань, сприяє вдосконаленню терапевтичних підходів і оптимізації фармацевтичної допомоги.

Мета дослідження – вивчити асортимент лікарських засобів, що застосовуються в лікуванні обструктивних захворювань дихальних шляхів.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були: довідник лікарських препаратів «Компендіум OnLine» (група R03 – засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів), Державний реєстр лікарських засобів України, Державний формуляр лікарських засобів, нормативні та директивні документи Міністерства охорони здоров'я України, а також онлайн-ресурси для пошуку лікарських засобів в Україні – *Tabletki.ua* й *Apteki.ua*. У дослідженні застосовано комплекс методів: маркетинговий аналіз, математико-статистичну обробку даних, логічне узагальнення та графічне подання результатів.

Результати дослідження. Станом на квітень 2025 року в Україні зареєстровано 62 торгові назви лікарських засобів для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, що представлені 156 асортиментними позиціями з урахуванням дозувань та форм випуску. Серед них переважають імпорتنі лікарські засоби, які становлять 70,5% асортименту, тоді як частка вітчизняних лікарських засобів – 29,5%. Провідною країною-імпортером лікарських засобів є Індія (30%), далі – Польща (15,5%), а частка решти 14 країн є істотно меншою.

Серед вітчизняних виробників лікарських засобів для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів лідерами є Приватне акціонерне товариство «Фармак» (23,9%), Товариство з обмеженою відповідальністю «Юрія-Фарм» (15,2%) та Товариство з обмеженою відповідальністю «Мультиспрей» (10,8%). Разом ці три виробники забезпечують майже половину (49,9%) асортименту вітчизняних лікарських засобів.

За компонентним складом на фармацевтичному ринку домінують монокомпонентні лікарські засоби, які становлять 78,8% загальної кількості, що в понад чотири рази перевищує частку двокомпонентних засобів (18,6%). Частка багатокомпонентних препаратів є незначною та становить лише 2,6%.

Аналіз лікарських засобів за формою випуску показав, що найпоширенішими серед них є жувальні таблетки (19,9%), серед яких переважає Монтелукаст, який застосовується як додаткова терапія, зокрема в пацієнтів із бронхіальною астмою. Інгаляційні аерозолі (17,3%) та порошки для інгаляцій (16,0%) широко використовуються завдяки ефективній доставці бронхолітиків та інгаляційних кортикостероїдів безпосередньо до нижніх дихальних шляхів. Серед інших поширених форм – таблетки (12,8%), суспензії для розпилення та інгаляцій (11,6%) і розчини для інгаляцій (10,3%), що зазвичай використовуються в небулайзерній терапії.

Аналіз також охоплював розподіл лікарських засобів за міжнародними непатентованими назвами, результати якого засвідчили домінування Монтелукасту, Будесоніду та Теофіліну.

Серед досліджених монокомпонентних і двокомпонентних лікарських засобів декілька включені до програми «Доступні ліки». Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 440, деякі лікарські засоби з такими міжнародними непатентованими назвами підлягають реімбурсації: Сальбутамол, Беклометазон, Тіотропію бромід (монокомпонентні), а також Салметерол із Флутиказоном і Формотерол з Будесонідом (двокомпонентні комбінації).

Висновок. Проаналізовано український фармацевтичний ринок лікарських засобів, які застосовуються для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Результати дослідження підтверджують доцільність розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів, збільшення їхньої присутності на національному фармацевтичному ринку.

Ключові слова: обструктивні захворювання дихальних шляхів, фармацевтичний ринок, аналіз асортименту, програма «Доступні ліки», реімбурсація лікарських засобів.

Introduction. Actuality. Asthma, bronchiectasis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which includes chronic bronchitis and emphysema, are among the most frequently encountered obstructive airway diseases (Saha, 2023). These conditions are characterized by chronic inflammation leading to airflow obstruction and subsequent limitation, which may differ in severity and manifest through a wide range of clinical symptoms.

Asthma and COPD, as the most common forms of obstructive airway diseases, are associated with significant rates of illness and death, placing a growing burden on healthcare systems worldwide. Over recent decades, these conditions have evolved into major global public health concerns. Epidemiological studies report that asthma affects between 1 and 18% of the population depending on the country, while COPD remains one of the leading causes of mortality across numerous nations (Minov & Stoleski, 2015; Budniak, 2025).

In the treatment of obstructive airway diseases, medicines classified under code R03 of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System are employed. This group, designated for drugs used in

obstructive airway diseases, is further subdivided into four subgroups:

- R03A – Adrenergic agents for inhalation use;
- R03B – Other anti-asthmatics for inhalation use;
- R03C – Adrenergic agents for systemic use;
- R03D – Other systemic drugs for obstructive airway diseases (ATC/DDD Index 2025, https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/).

Medicines classified under subgroup R03A (adren-
ergic agents for inhalation use) exert their pharmaco-
logical effects by stimulating β_2 -adrenergic receptors in
bronchial smooth muscle, resulting in bronchodilation.
These agents provide rapid relief of bronchospasm and
are widely used in the management of acute episodes
of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary
disease (COPD). Some representatives of this subgroup,
particularly long-acting β_2 -agonists, when used in com-
bination with inhaled corticosteroids, may enhance
anti-inflammatory efficacy, although they do not exhibit
intrinsic anti-inflammatory action.

Drugs classified under subgroup R03B (other
anti-asthmatics for inhalation use) primarily include

inhaled corticosteroids and anticholinergic agents. Their mechanism of action involves suppression of airway inflammation, reduction of mucus gland secretion, and inhibition of reflex-mediated bronchial obstruction. Anticholinergics such as ipratropium bromide act by blocking muscarinic receptors in bronchial smooth muscle, thereby reducing bronchospasm and improving airflow. These agents are predominantly used as maintenance therapy for asthma and COPD.

Medicines classified under subgroup R03C are adrenergic agents administered systemically (e.g., orally or via injection) to relieve bronchospasm. They act primarily by stimulating β_2 -adrenergic receptors, leading to relaxation of bronchial smooth muscles, bronchodilation, and improved airflow. Unlike inhalation agents, systemic adrenergic drugs affect both respiratory and cardiovascular systems and may exhibit more pronounced systemic side effects. They are generally used in acute care settings or when inhalation therapy is not feasible.

Drugs classified under subgroup R03D exert their therapeutic effects primarily by blocking cysteinyl leukotriene receptors in the airways, thereby reducing bronchoconstriction and airway inflammation. These agents facilitate relaxation of bronchial smooth muscle, relieve bronchospasm, and reduce airway hyperresponsiveness to various stimuli. Additionally, certain representatives of this subgroup, such as theophylline, inhibit phosphodiesterase enzymes, which leads to increased intracellular cyclic AMP levels, contributing to bronchodilation and modulation of the inflammatory response (Khaitovych, 2024).

The purpose of the study is to investigate the range of medicines for obstructive airway diseases.

Materials and research methods. The objects of this study were the State register of medicines of Ukraine (State register of medicines of Ukraine, <http://www.drlz.com.ua>), the State Formulary of Medicines (State Formulary of Medicines (sixteenth edition), https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf), the directory of medicines Compendium online (group ATC R03 – drugs for obstructive airway diseases) (Compendium, <https://compendium.com.ua>), the Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine (Regulatory and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine, <https://mozdocs.kiev.ua/>), online resources for searching medicines in Ukrainian pharmacies namely “Tabletki.ua”, “Apteki.ua” (Tabletki.ua, <https://tabletki.ua/uk/>; Apteki.ua, <https://apteki.ua/uk/>).

The research employed a set of methods, including marketing analysis, mathematical and statistical processing, logical generalization, as well as graphical representation

techniques (Darzuli, 2020). The results were structured, visualized in diagrammatic form, and supplemented with explanations and conclusions (Budniak, 2024a, b).

Research results and their discussion. According to the State Register of Medicines of Ukraine, as of April 2025, a total of 62 trade names (TNs) of medicines for obstructive airway diseases were registered in Ukraine, in 156 pharmaceutical product items (PPIs), taking into account their dosage forms and strengths (State register of medicines of Ukraine, <http://www.drlz.com.ua>).

The distribution of medicines for the treatment of obstructive airway diseases by International Nonproprietary Name (INN) is presented in fig. 1.

As shown in fig 1, the distribution of medicines for the treatment of obstructive airway diseases by INN within group R03 demonstrates a clear predominance of Montelukast (30,8%), whose share significantly exceeds that of other agents. The next most common are Budesonide (12,2%) and Theophylline (8,3%), indicating their frequent use in clinical practice. Salbutamol (6,4%), Formoterol (6,4%), as well as combination products such as Budesonide, Formoterol (7,1%) and Fluticasone, Formoterol (4,5%) also represent a considerable portion of the assortment. The results of the analysis indicate a predominance of monocomponent medicines, although various combinations are also present.

On the Ukrainian pharmaceutical market of drugs for obstructive airway diseases, there are domestic (46 PPIs) and imported (110 PPIs) medicines (fig. 2).

The medicines for obstructive airway diseases are supplied to the Ukrainian pharmaceutical market by manufacturers from sixteen countries including India, Poland, Sweden, Spain, Germany, Italy, Finland, the United Kingdom, France, Switzerland, Greece, Ireland, Slovenia, Turkey, Jordan and Pakistan. The leading foreign manufacturers of the studied medicines are India (30%) and Poland (15,5%). The share of the studied drugs from the remaining countries is much smaller (fig. 3).

Among Ukrainian manufacturers of drugs for obstructive airway diseases represented on the domestic pharmaceutical market, the leaders in the nomenclature of medicines are PJSC Farmak, Kyiv (11 PPIs), LLC Yuria-Farm, Kyiv (7 PPIs), and LLC Multispray, Kharkiv (5 PPIs). These three companies collectively account for 49,9% of the domestic pharmaceutical market. The shares of the other nine domestic manufacturers are each below 9% (fig. 4).

Medicines are classified according to the number of active substances into single-component, two-component, and multi-component formulations.

Among the medicines used for the treatment of obstructive airway diseases, 78,8% of the assortment consists of

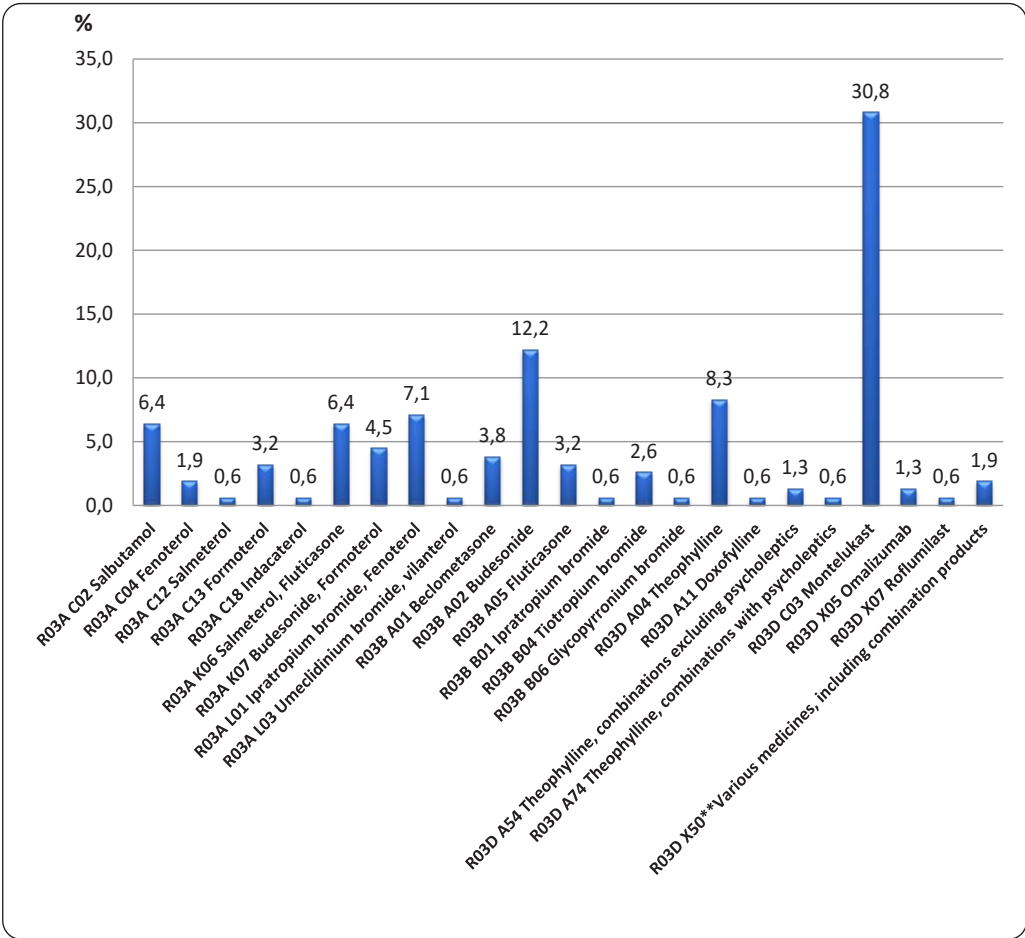


Fig. 1. Structure of the assortment of medicines by International Nonproprietary Name within group R03

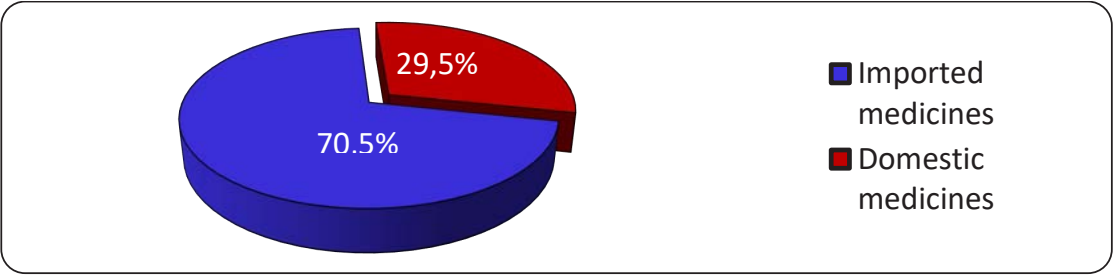


Fig. 2. The ratio of domestic and imported medicines for obstructive airway diseases

monocomponent medicines. Their share is approximately four times higher than that of two-component medicines. A negligible share of the domestic pharmaceutical market of Ukraine is occupied by multi-component medicines, accounting for only 2,6% (fig. 5).

Among the single- and two-component medicines used for the treatment of obstructive airway diseases,

several are included in the “Affordable Medicines” program. According to Order № 440 of the Ministry of Health of Ukraine, “On Approval of the Lists of Medicines and Medical Devices Eligible for Reimbursement under the State Medical Service Guarantee Program, as of February 26, 2025”, the following monocomponent medicines with international non-

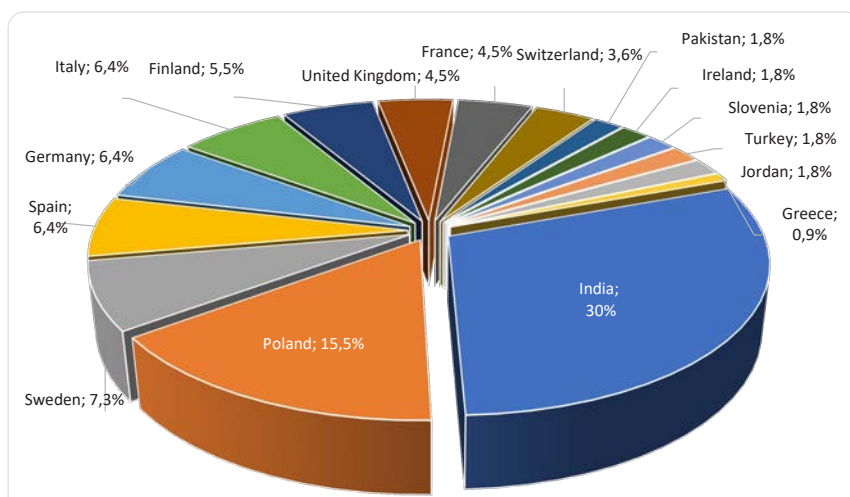


Fig. 3. The distribution of manufacturing countries by the number of registered medicines for obstructive airway diseases on the domestic pharmaceutical market of Ukraine

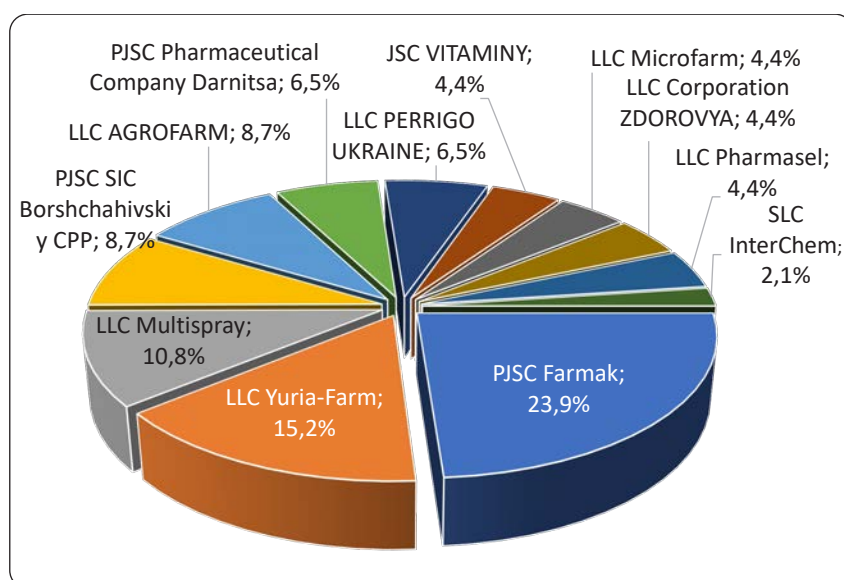


Fig. 4. The ratio of domestic manufacturers of drugs for obstructive airway diseases

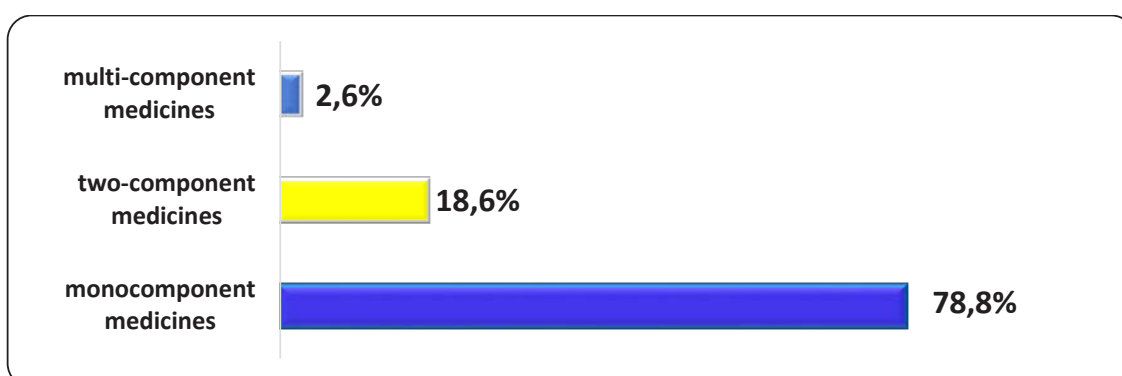


Fig. 5. Distribution of medicines for obstructive airway diseases by component composition

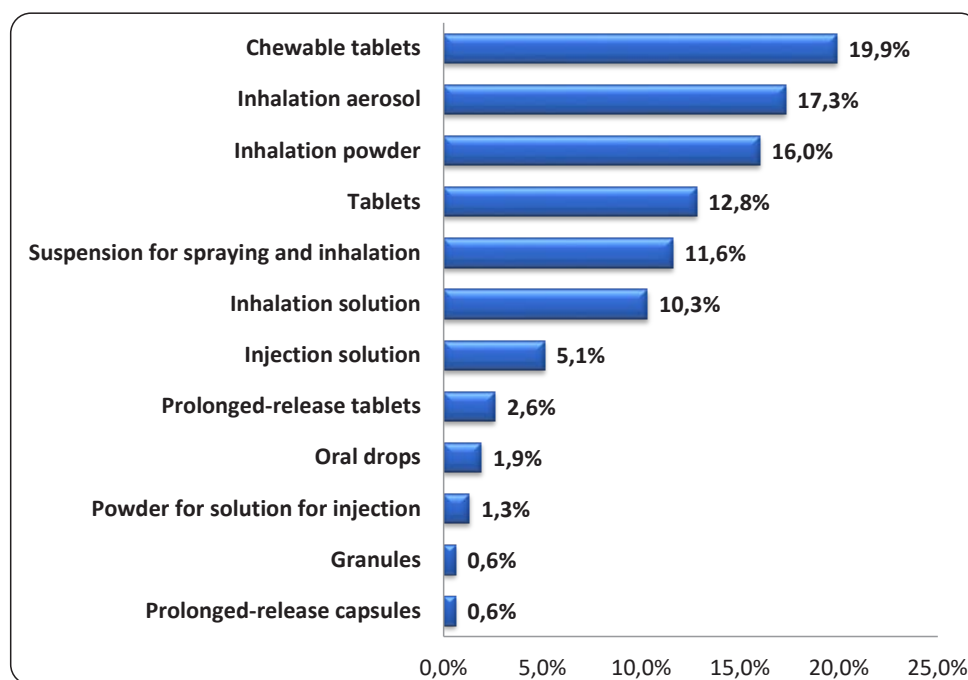


Fig. 6. Distribution of medicines for obstructive airway diseases by dosage form

proprietary names (INNs) are dispensed under this program: Salbutamol, Beclometasone, and Tiotropium bromide (The Ministry of Health has updated the lists of medicines and medical devices under the “Affordable Medicines” reimbursement program, <https://medplatforma.com.ua/news/91900-moz-on-ovylo-pereliky-likiv-i-medychnykh-vyrobiv-za-programoiu-reimbursatsii-dostupni-lyky>). Among the two-component medicines subject to reimbursement are those containing of the state medical guarantee program are those containing the following INN combinations: Salmeterol with Fluticasone and Formoterol with Budesonide (Affordable Medicines, <https://moz.gov.ua/uk/dev-dostupni-lyky>).

One of the stages of the marketing research involved of medicines used for the treatment of obstructive airway diseases involved the analysis of medicines by their dosage forms (fig. 6).

As shown in fig. 6, the studied medicines are presented in the following dosage forms: chewable tablets, inhalation aerosol, inhalation powder, tablets, suspension for spraying and inhalation, inhalation solution, injection solution, prolonged-release tablets, oral drops, powder for solution for injection, prolonged-release capsules, and granules.

The most common dosage form among the studied medicines is chewable tablets (19,9%). They are predominantly represented by the medicines Montelukast,

which is used as an add-on therapy for obstructive airway diseases, particularly in patients with mild to moderate bronchial asthma. Inhalation aerosols (17,3%) rank second in prevalence, which is explained by the widespread use of inhaled medicines for the treatment of obstructive airway diseases, as they deliver the active substance directly to the target organs. Inhalation powders account for 16.0% and represent one of the main dosage forms for the delivery of bronchodilators (β_2 -agonists, anticholinergic agents) and inhaled glucocorticosteroids. They are widely used in the maintenance therapy of bronchial asthma and COPD.

Inhalation solutions and suspensions for spraying and inhalation have a similar share among the studied dosage forms. They are mainly used in nebulizer therapy, which ensures deep penetration of active substances into the lower respiratory tract. These forms are especially recommended for patients who are unable to use metered-dose inhalers effectively, such as children or the elderly.

Less common dosage forms include prolonged-release capsules and granules, each accounting for 0,6% of the total.

Conclusions

1. As of April 2025, 62 trade names of medicines for the treatment of obstructive airway diseases were registered in Ukraine, represented by 156 pharmaceutical product items, taking into account their dosage forms and strengths.

2. The analysis of International Nonproprietary Names revealed the predominance of Montelukast, Budesonide, and Theophylline in the overall structure of the assortment. The assortment is dominated by imported medicines (70,5%), with India (30%) and Poland (15,5%) being the leading suppliers. The share of the remaining 14 countries is significantly lower. Among Ukrainian manufacturers, the leaders are PJSC "Farmak" (23,9%), LLC "Yuriapharm" (15,2%), and LLC "Multispray" (10,8%), which together account for nearly half of the domestic assortment. In terms of component composition, monocomponent medicines prevail (78,8%), while two-component medicines account for 18,6%, and

multicomponent medicines represent only 2,6%. Notably, several monocomponent and two-component medicines, there are drugs included in the "Affordable Medicines" program, featuring the following international nonproprietary names: Salbutamol, Beclometasone, Tiotropium bromide, Salmeterol with Fluticasone, and Formoterol with Budesonide, indicating their high social significance. The most common dosage forms are chewable tablets (19,9%), inhalation aerosols (17,3%), and inhalation powders (16,0%).

3. The obtained results support the feasibility of further expanding and introducing domestically produced medicines for the treatment of obstructive airway diseases into the pharmaceutical market of Ukraine.

BIBLIOGRAPHY

- Apteki.ua. URL: <https://apteki.ua/uk> (дата звернення: 02.04.2025).
- ATC/DDD Index 2025. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (дата звернення: 02.04.2025).
- Будняк Л., Матковська Д., Альчук О., Шкондіна О., Крамар Г., Марчишин С., Слободянюк Л. Дослідження асортименту бронходилататорів, що застосовують при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, і аналіз їх доступності за умов реалізації програми «Доступні ліки». *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 2. С. 171–179.
- Будняк Л., Слободянюк Л., Коцюба Р., Альчук О., Шкондіна О., Чернецька С. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 162–167. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-162.
- Будняк Л., Ситник М., Слободянюк Л., Марчишин С., Альчук О., Шкондіна О., Твердохліб І. Аналіз асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування у стоматології. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 109–115. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-109.
- Дарзулі Н., Будняк Л. Дослідження ринку лікарських засобів, до складу яких входять ефірні олії, для лікування респіраторних захворювань. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 4. С. 37–40. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-4-37.
- Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 16. URL: https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf (дата звернення: 02.04.2025).
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 02.04.2025).
- Доступні ліки. URL: <https://moz.gov.ua/uk/dev-dostupni-liky> (дата звернення: 02.04.2025).
- Клінічна фармакологія : навчальний посібник / М. Хайтович та ін. ; за ред. М. Хайтовича, Г. Зайченко. Київ : ВСВ «Медицина», 2024. 335 с.
- Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 02.04.2025).
- Minov J., Stoleski S. Chronic obstructive airways diseases: where are we now? *The open respiratory medicine journal*. 2015. № 9. P. 37–38. DOI: 10.2174/1874306401509010037.
- МОЗ оновило переліки ліків і медичних виробів за програмою реімбурсації «Доступні ліки». URL: <https://medplatforma.com.ua/news/91900-moz-onovilo-pereliky-likiv-i-medychnykh-vyrobiv-za-programoiu-reimbursatsii-dostupni-liky> (дата звернення: 02.04.2025).
- Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/> (дата звернення: 02.04.2025).
- Saha S., Majumdar S., Bhattacharyya P. Pulmonomics: Omics Approaches for Understanding Pulmonary Diseases. Singapore : Springer Nature Singapore, 2023.
- Tabletki.ua. URL: <https://tabletki.ua/uk/> (дата звернення: 02.04.2025).

REFERENCES

- Apteki.ua. Retrieved from: <https://apteki.ua/uk>.
- ATC/DDD Index 2025. Retrieved from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
- Budniak, L., Matkovska, D., Alchuk, O., Shkondina, O., Kramar, H., Marchyshyn, S., & Slobodianiuk, L. (2025). Doslidzhennia asortymentu bronkhodilatoriv, shcho zastosovuiut pry obstruktyvnykh zakhvoriuvanniakh dykhalnykh shliakhiv ta analiz yikh dostupnosti za umov realizatsii prohramy "Dostupni liky" [Research of the range of bronchodilators used in the treatment of obstructive respiratory diseases and analysis of their availability within the framework of the "Affordable Medicines" program]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 171–179 [in Ukrainian].
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Kotsyuba, R., Alchuk, O., Shkondina, O., & Chernetska, S. (2024a). Doslidzhennia asortymentu likarskykh zasobiv na roslynnoi osnovi 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, <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-162> [in Ukrainian].

Budniak, L., Sytnyk, M., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Alchuk, O., Shkondina, O., & Tverdokhlib, I. (2024b). Analiz asortymentu likarskykh zasobiv na roslynnii osnovi dlia mistsevoho zastosuvannya v stomatolohii [Analysis of the range of plant-based medicines for local application in dentistry]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 109–115, <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-109> [in Ukrainian].

Darzuli, N., & Budniak, L. (2020). Market research medicine includes essential oils for the treatment of respiratory diseases. *Phytotherapy Journal*, 4, 37–40 [in Ukrainian].

Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv (shistnadtsiatyi vypusk). [State Formulary of Medicines (sixteenth edition)]. Retrieved from: https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf [in Ukrainian].

Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua> [in Ukrainian].

Dostupni liky [Affordable Medicines]. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/uk/dev-dostupni-liky> [in Ukrainian].

Khaitovych, M., Zaichenko, H., Afanasieva, I., Pinskyi, L., Polovynka, V., Potaskalova, V., Sytnyk, I., Savelieva-Kulyk, N., & Temirova, O. (2024). *Klinichna farmakolohiia* [Clinical pharmacology] (M. Khaitovych & H. Zaichenko, Eds.). Kyiv: VSV “Medyt-syna” [in Ukrainian].

Kompedium. Likarski preparaty [Compendium. Medicines]. Retrieved from: <https://compendium.com.ua> [in Ukrainian].

Minov, J., & Stoleski, S. (2015). Chronic obstructive airways diseases: Where are we now? *The Open Respiratory Medicine Journal*, 9, 37–38. <https://doi.org/10.2174/1874306401509010037>.

MOZ onovylo pereliky likiv i medychnykh vyrobiv za prohramoiu reimbursatsii “Dostupni liky” [The Ministry of Health has updated the lists of medicines and medical devices under the “Affordable Medicines” reimbursement program.]. Retrieved from: <https://medplatforma.com.ua/news/91900-moz-onovylo-pereliky-likiv-i-medychnykh-vyrobiv-za-programoiu-reimbursatsii-dostupni-liky>.

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].

Saha, S., Majumdar, S., & Bhattacharyya, P. (2023). *Pulmonomics: Omics Approaches for Understanding Pulmonary Diseases* (1st ed. 2023.). Springer Nature Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-99-3505-5>.

Tabletki.ua. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/>.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2025

Стаття прийнята до друку 18.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Budniak L.I. – idea, research design, experiment, article correction;

Basaraba R.Yu. – collection and analysis of literature, experiment, participation in writing the article;

Bilyk I.P. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Slobodianiuk L.V. – collection and analysis of literature, participation in writing the article, summary, conclusions;

Kotsyuba R.B. – experiment, participation in writing the article.

Email address for correspondence with authors: stoyko_li@tdmu.edu.ua

UDC 615.322.07:581.19:547.917:582.652.1

Yelyzaveta LASTOVYCHENKO

Postgraduate Student at the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (lastovychenko_asp@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0003-8564-2124

SCOPUS: 59905767200

Liudmyla SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor at the 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: 57211311669

Larysa BOYKO

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (bojko(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5052-5604

SCOPUS: 57223365459

Iryna SAVCHENKO

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Maidan Voli, 1, Ukraine, 46001 (savchenkoip(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-9687-1219

SCOPUS: 57198006379

Nataliya GARLITSKA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Maidan Voli, 1, Ukraine, 46001 (burmas@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-8553-7434

SCOPUS: 57215318559

Liliia BUDNIAK

PhD, Associate Professor at the 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

Mariia KHARA

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pathological Physiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (khara_m@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6028-9876

SCOPUS: 57188962640

Svitlana MARCHYSHYN

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9585-1251

SCOPUS: 57410602600

Tocitethis article: Lastovychenko Ye., Slobodianiuk L., Boyko L., Savchenko I., Garlitska N., Budniak L., Khara M., Marchyshyn S. (2025). Vyznachennia vmistu vuhlevodiv u Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt [Determination of carbohydrate content in Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 237–247, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-237>

DETERMINATION OF CARBOHYDRATE CONTENT IN MAHONIA AQUIFOLIUM (PURSH) NUTT.

Actuality. Mahonia aquifolium belongs to the barberry family (Berberidaceae) and originates from the western regions of North America. In Ukraine, it is commonly cultivated in parks and public spaces and is widely used in landscape design. Traditionally, American medicine has employed Mahonia aquifolium to treat conditions such as fever, digestive disorders, gout, rheumatism, kidney and biliary diseases, and particularly chronic skin conditions. The biologically active compounds found in this plant demonstrate a wide spectrum of pharmacological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycemic, hepatoprotective, hypotensive,

antimicrobial, antibacterial, antimutagenic, antitumor, and immunomodulatory effects, especially beneficial for dermatological disorders. Although some research has been conducted on the alkaloid and phenolic content in certain parts of the plant, its overall chemical composition remains insufficiently studied. Therefore, a comprehensive phytochemical analysis of all plant organs is both necessary and timely.

The present study aimed to analyze the carbohydrate content in the roots, flowers, leaves, and fruits of *Mahonia aquifolium*.

Material and methods. The material for the research was the leaves, roots, fruits, and flowers of *Mahonia aquifolium*, harvested in the experimental plots of the Laboratory of Medical Botany of M.M. Hryshko National Botanical Garden of the NAS of Ukraine (Kyiv) in 2024. Identification and quantitative content of carbohydrates in the studied medicinal plant raw materials was carried out by gas-liquid chromatography-mass spectrometry using the Agilent 6890N/5973 inert gas chromatography-mass spectrometry system (Agilent Technologies, USA). Identification of monosaccharides was based on comparing their retention times with retention times of standards of the mass spectral library NIST 02. Quantification was done by using sorbitol added to the sample.

Research results. This study identified and quantified nine carbohydrate compounds using GC/MS method. Among all carbohydrate compounds identified in various parts of *Mahonia aquifolium*, D-glucose was present in the highest concentration. After hydrolysis, L-fucose was the leading monosaccharide derivative, with recorded amounts of 11,96 mg/g in fruits, 18,41 mg/g in flowers, 10,07 mg/g in leaves, and 17,46 mg/g in roots. Similarly, D-xylose was also a prominent hydrolysis product, with concentrations of 3,25 mg/g in fruits, 6,98 mg/g in flowers, 14,62 mg/g in leaves, and 17,87 mg/g in roots.

Conclusion. For the first time, GC/MS analysis revealed nine distinct carbohydrate compounds in *Mahonia aquifolium*, present in both their free and hydrolyzed forms. These sugars are associated with significant pharmacological activity, supporting existing knowledge of the plant's medicinal value. D-glucose was the most abundant carbohydrate across all studied organs of the plant. Following hydrolysis, L-fucose and D-xylose were identified as the dominant monosaccharides in the samples. These results suggest that the carbohydrate profile of *Mahonia aquifolium* may provide a useful foundation for developing pharmaceutical and nutraceutical products.

Key words: *Mahonia aquifolium*, carbohydrates, monosaccharides, gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC/MS).

Єлизавета ЛАСТОВИЧЕНКО

аспірант кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (lastovychenko_asp@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0003-8564-2124

SCOPUS: 59905767200

Людмила СЛОБОДЯНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Лариса БОЙКО

кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (bojko(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5052-5604

SCOPUS: 57223365459

Ірина САВЧЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (savchenkoir(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-9687-1219

SCOPUS: 57198006379

Наталія ГАРЛІЦЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (burmas@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-8553-7434

SCOPUS: 57215318559

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 Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)
ORCID: 0000-0002-4869-1344
SCOPUS: 57211323941

Марія ХАРА

доктор медичних наук, професор кафедри патологічної фізіології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, 46001, м. Тернопіль, Україна (khara_m@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-6028-9876
SCOPUS: 57188962640

Світлана МАРЧИШИН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)
ORCID: 0000-0001-9628-1350
SCOPUS: 6507637943

Бібліографічний опис статті: Ластовиченко Є., Слободянюк Л., Бойко Л., Савченко І., Гарліцька Н., Будняк Л., Хара М., Марчишин С. (2025). Визначення вмісту вуглеводів у *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. Фітотерапія. Часопис, 3, 237–247, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-237>

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ВУГЛЕВОДІВ У *MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT.

Актуальність. Магонія падуболиста належить до родини барбарисових (Berberidaceae) і походить із західних регіонів Північної Америки. В Україні її зазвичай культивують та широко використовують у ландшафтному дизайні. Традиційно в американській медицині використовували магонію для лікування таких станів, як лихоманка, розлади травлення, подагра, ревматизм, захворювання нирок, жовчовивідних шляхів, шкірні захворювання. Біологічно активні сполуки, що містяться в цій рослині, мають широкий спектр фармакологічної активності, зокрема й антиоксидантну, протизапальну, гіпоглікемічну, гепатопротекторну, гіпотензивну, антибактеріальну, протипухлинну й імунomodulatory дію. Науковцями були проведені дослідження щодо вмісту алкалоїдів і фенольних сполук у частинах рослини, проте загальний фітохімічний склад магонії падуболистої залишається не досить вивчений. Тому комплексний фітохімічний аналіз усіх органів рослини є необхідним дослідженням.

Мета дослідження – провести аналіз вмісту вуглеводів у коренях, суцвіттях, листках і плодах магонії падуболистої.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження були листки, корені, плоди та суцвіття *Mahonia aquifolium*, зібрані на дослідних ділянках лабораторії медичної ботаніки Національного ботанічного саду імені М.М. Гришка Національної академії наук України (місто Київ) у 2024 році. Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту вуглеводів у досліджуваній лікарській рослинній сировині проводили методом газорідинної хромато-мас-спектрометрії з використанням інертної газової хромато-мас-спектрометричної системи “Agilent 6890N/5973” (Agilent Technologies, США). Ідентифікацію моносахаридів проводили на основі порівняння їхнього часу утримування із часом утримування стандартів мас-спектральної бібліотеки NIST 02. Кількісне визначення проводили за допомогою внутрішнього стандарту сорбіту, доданого до зразка.

Результати дослідження. У результаті дослідження методом ГХ/МС було ідентифіковано та кількісно визначено дев'ять вуглеводних сполук. Серед усіх виявлених вуглеводів у різних органах *Mahonia aquifolium* найбільший вміст установлено для D-глюкози. У результаті гідролізу найвищу концентрацію серед моносахаридів становила L-фукоза: 11,96 мг/г у плодах, 18,41 мг/г у суцвіттях, 10,07 мг/г у листках і 17,46 мг/г у коренях. Також у значних кількостях після гідролізу містилася D-ксилоза у плодах (3,25 мг/г), суцвіттях (6,98 мг/г), листках (14,62 мг/г), коренях (17,87 мг/г).

Висновок. Отже, за результатами проведеного ГХ/МС аналізу в сировині *Mahonia aquifolium* виявлено дев'ять вуглеводних сполук як у вільному, так і у зв'язаному стані. Ці речовини відомі своєю фармакологічною активністю, що узгоджується з наявними даними щодо лікувальних властивостей цієї рослини. Найвищий вміст серед вуглеводів спостерігався для D-глюкози в усіх органах рослини. Після гідролізу основними моносахаридами, що переважали, були L-фукоза та D-ксилоза. Отримані дані свідчать про перспективність використання вуглеводів магонії падуболистої для створення нових лікарських препаратів на рослинній основі.

Ключові слова: *Mahonia aquifolium*, вуглеводи, моносахариди, газорідинна хромато-мас-спектрометрія (ГХ/МС).

Introduction. Actuality. Modern pharmacotherapy increasingly incorporates traditional herbal knowledge, using plant-based remedies both as standalone treatments and alongside synthetic medications (Budniak, et al., 2021a). Despite the development of synthetic drugs, many of which replicate plant-derived bioactive com-

pounds, natural remedies have retained their significance. Medicinal plants remain a unique and valuable source of therapeutic agents used for both the prevention and treatment of numerous human health conditions (Feshchenko et al., 2021; Budniak et al., 2022; Oproshanska et al., 2024).

The *Berberidaceae* family includes around nine genera and encompasses approximately 590 species, primarily distributed across the Northern Hemisphere and parts of South America. *Mahonia* Nuttall ranks as the second most extensive genus within this family, comprising nearly 70 species found predominantly in Eastern Asia, North America, and Central America (Dulin & Kirchoff, 2010). Species of *Mahonia* have long been utilized in traditional healing practices, and research has demonstrated that these plants exhibit a wide range of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, antifungal, antimicrobial, anti-proliferative, hepatoprotective, and analgesic effects (Hu et al., 2011; Li et al., 2007; Zhang et al., 2011).

Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. is among the most widely grown and commonly used medicinal species of the *Mahonia* genus. Research on *Mahonia* plants has primarily focused on their alkaloid content, particularly compounds such as berberine, jatrorrhizine, and palmatine, which are recognized as their principal active constituents. These alkaloids contribute to the plant's ability to inhibit keratinocyte proliferation and reduce inflammation, making it effective in managing conditions like psoriasis and atopic dermatitis (He & Mu, 2015; Lastovychenko et al., 2025a). In addition, phytochemical investigations of *Mahonia aquifolium* have identified various secondary metabolites, including chlorogenic acid, *p*-coumaric acid, ferulic acid, rutin, isoquercitrin, and quercetin (Andreicut et al., 2018b).

In traditional American medicine, *Mahonia aquifolium* is used to treat fever, diarrhea, dyspepsia, gout, rheumatism, kidney and biliary tract diseases, and especially chronic recurrent dermatosis (Godevac et al., 2018; Andreicut et al., 2018a). The chemical profile of *Mahonia aquifolium* remains insufficiently explored. Some research has examined the presence of alkaloids, amino acids, and phenolic compounds in select types of raw plant materials from this species (Sedláčková et al., 2022; Coklar & Akbulut, 2017; Lastovychenko et al., 2025b).

To date, no published studies have addressed the carbohydrate composition of *Mahonia aquifolium*.

The study aimed to analyze the carbohydrate content in the roots, flowers, leaves, and fruits of this plant. To the best of our knowledge, this work represents the first investigation into the monosaccharide profile of *Mahonia aquifolium*.

Materials and research methods. Roots, fruits, flowers, and leaves of the *Mahonia aquifolium* were collected at the experimental sites of M.M. Hryshko National Botanic Garden of the NAS of Ukraine, Kyiv, in 2024. The raw

material was authenticated by Senior Scientist Nadia Dzhurenko. A voucher specimen was deposited in the herbarium at the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, TNMU, Ternopil, Ukraine.

The carbohydrate composition of *Mahonia aquifolium* was determined by GC/MS method on gas chromatograph Agilent 6890N with 5973 inert mass detector (Agilent Technologies, USA). Samples were analyzed on a capillary column HP-5MS of 30 m in length and an internal diameter of 0,25 mm, a thickness of the stationary phase is 0,25 μ m. The first set up oven temperature at 160 °C and held for 8 min, then raised to 240 °C at the rate of 5 °C/min and kept at this point for 6 min. At a constant flow rate of 1,2 sm³/min was used Helium as the carrier gas. Detection was performed in the SCAN mode at the width range of 38–400 m/z (Khvorost et al., 2023).

Sample Preparation. For the extraction of bonded monosaccharides or monosaccharides after hydrolysis 500 mg of powdered of the raw materials was placed into the flask and added 5 ml of 2 M trifluoroacetic acid. Hydrolysis was performed under 100 °C for 6 hours. 2 mL of obtained hydrolysate was evaporated and was added 2 mL of an internal standard.

For the extraction of free monosaccharides, 0,5 mg of methanol solution with internal standard (sorbitol) was added to 500 mg of powdered raw materials. The extraction was performed at the ultrasonic water bath at 80 °C for 4 h. Then, to obtain acetylated aldonitriles 2 ml of the extract was evaporated to dryness and was added 0,3 ml of derivatization reagent (32 mg/ml of hydroxylamine hydrochloride in pyridine/methanol (4:1 v/v)). The extract was incubated at 75 °C for 25 min. To the samples was subsequently added 1 ml of acetic anhydride and incubated at 75 °C for 15 min. 2 ml of dichloroethane was added, and the excess of the derivatization reagents was removed by the double extraction with water and 1 M hydrochloric acid. The dichloroethane layer was dried and dissolved in 300 μ l of the mixture of ethyl acetate/heptane (1:1 v/v).

Identification of monosaccharides was based on comparing their retention times with retention times of standards of the mass spectral library NIST 02. Quantification was done by using sorbitol added to the sample (Huzio et al., 2020; Budniak et al., 2021b).

Research results and discussion. Carbohydrates are high-energy compounds that serve not only as fuel for vital biological processes but also as structural components in the cell walls of both plants and animals. In animal organisms, they are essential for immune function, contribute to disease mechanisms, and participate in blood coagulation processes. Polysaccharides, in particular, exhibit a range of biological activities, including absorbent, expectorant, anti-ulcer, anti-inflammatory, and detoxifying effects (Sun et al., 2020).

This study identified and quantified nine carbohydrate compounds using gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS), as detailed in table 1. The chromatographic profiles illustrating the carbohydrate content in various *Mahonia*

aquifolium plant parts are presented in fig. 1–8. The results of the qualitative composition study and quantitative content determination of carbohydrates of the raw materials are shown in table 1.

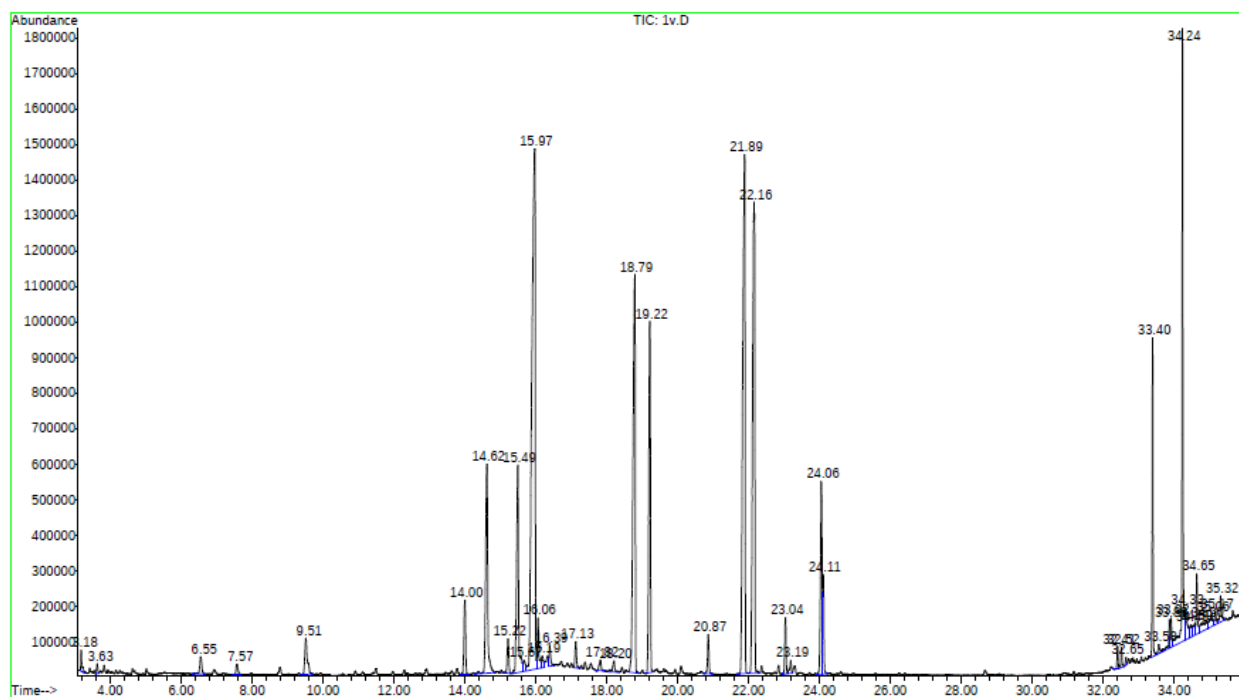


Fig. 1. GC/MS chromatogram of free carbohydrate of *Mahonia aquifolium* leaves

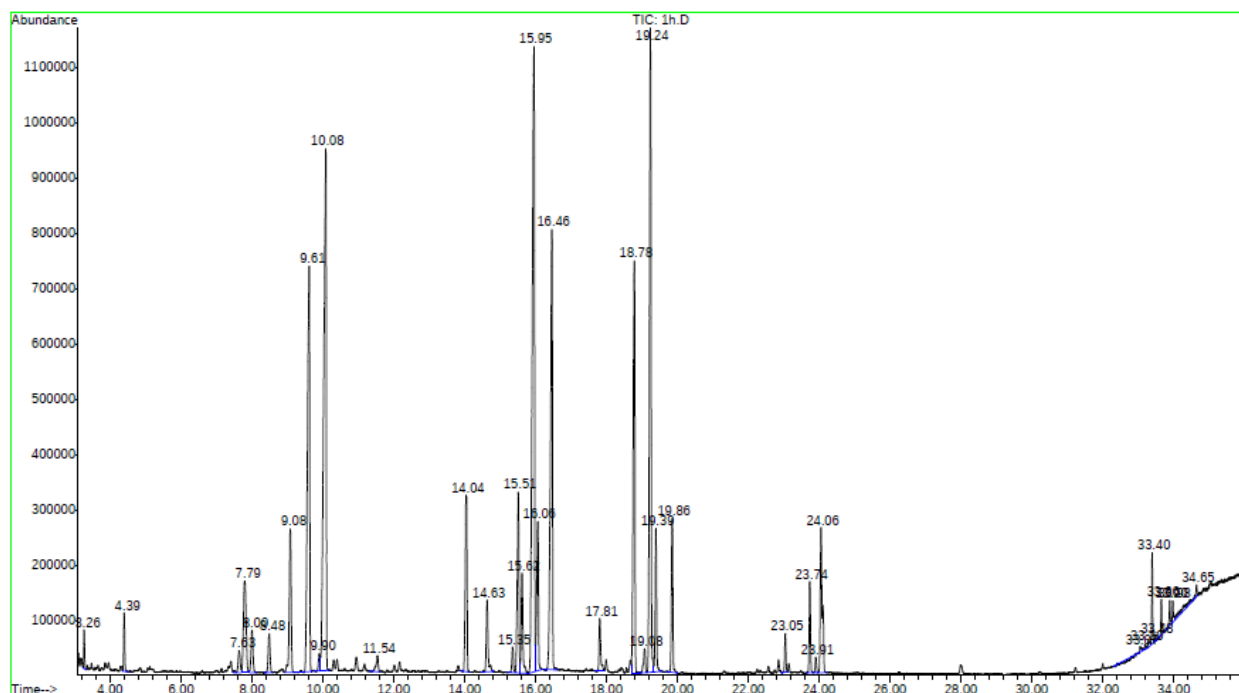


Fig. 2. GC/MS chromatogram of monosaccharides and their derivatives after hydrolysis of *Mahonia aquifolium* leaves

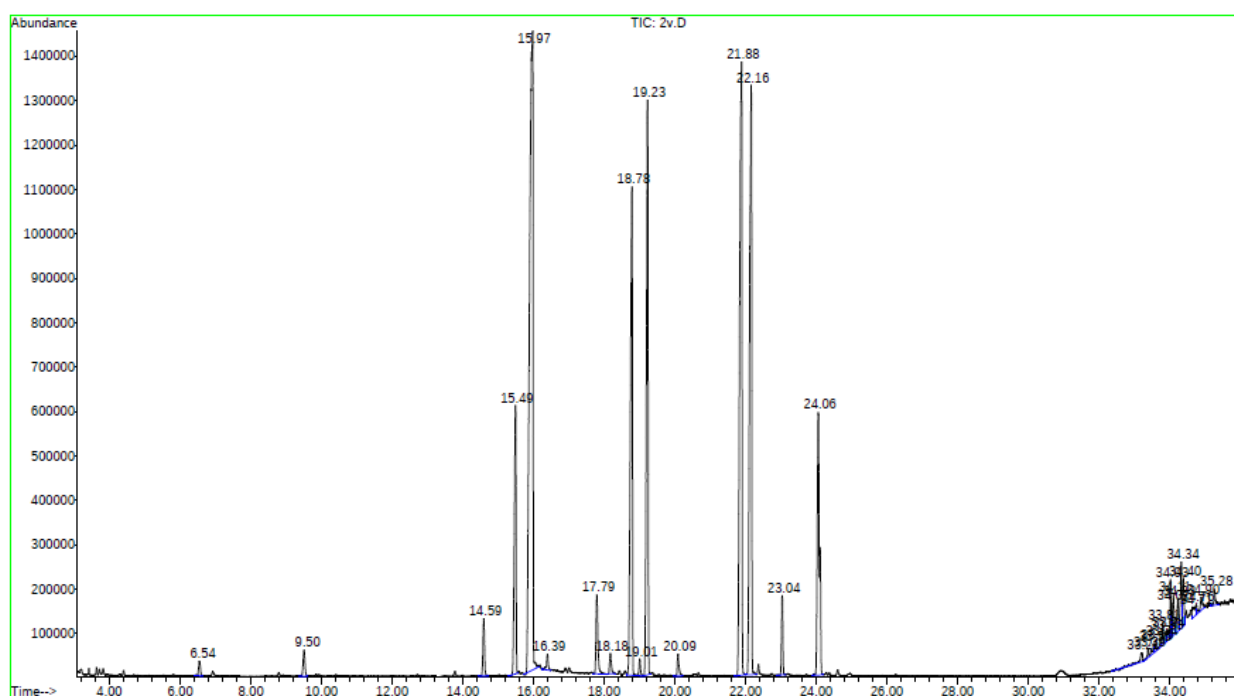


Fig. 3. GC/MS chromatogram of free carbohydrate of *Mahonia aquifolium* roots

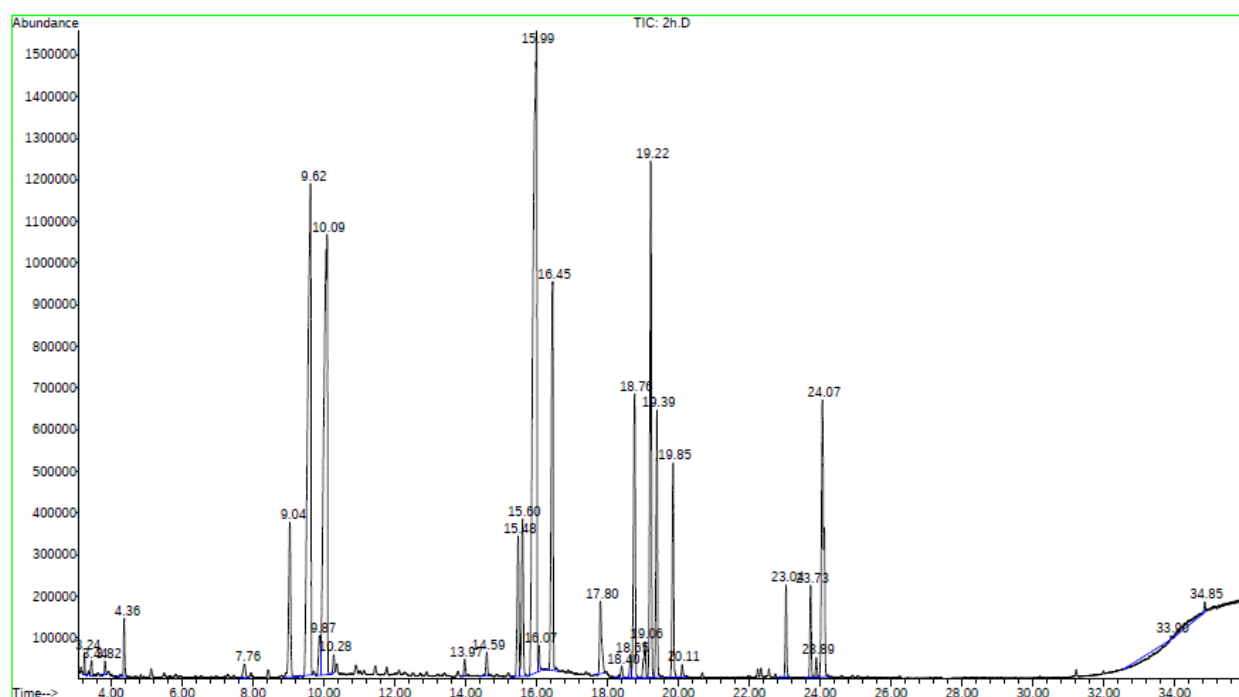


Fig. 4. GC/MS chromatogram of monosaccharides and their derivatives after hydrolysis of *Mahonia aquifolium* roots

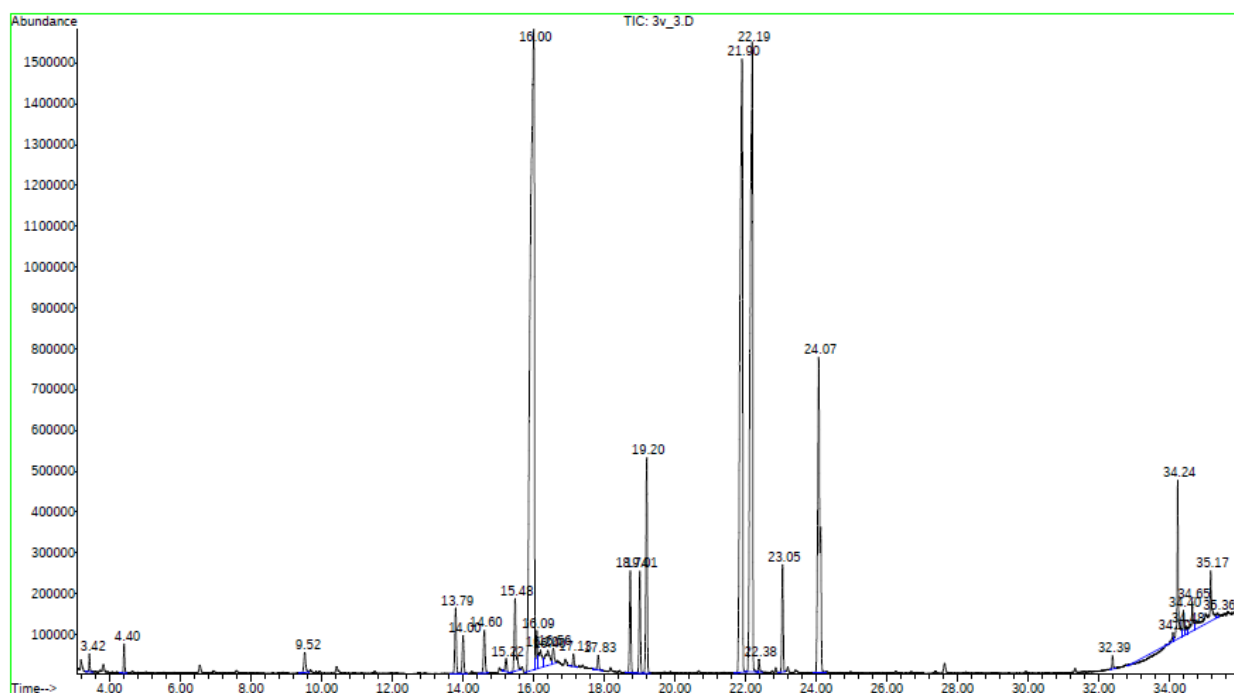


Fig. 5. GC/MS chromatogram of free carbohydrate of *Mahonia aquifolium* fruits

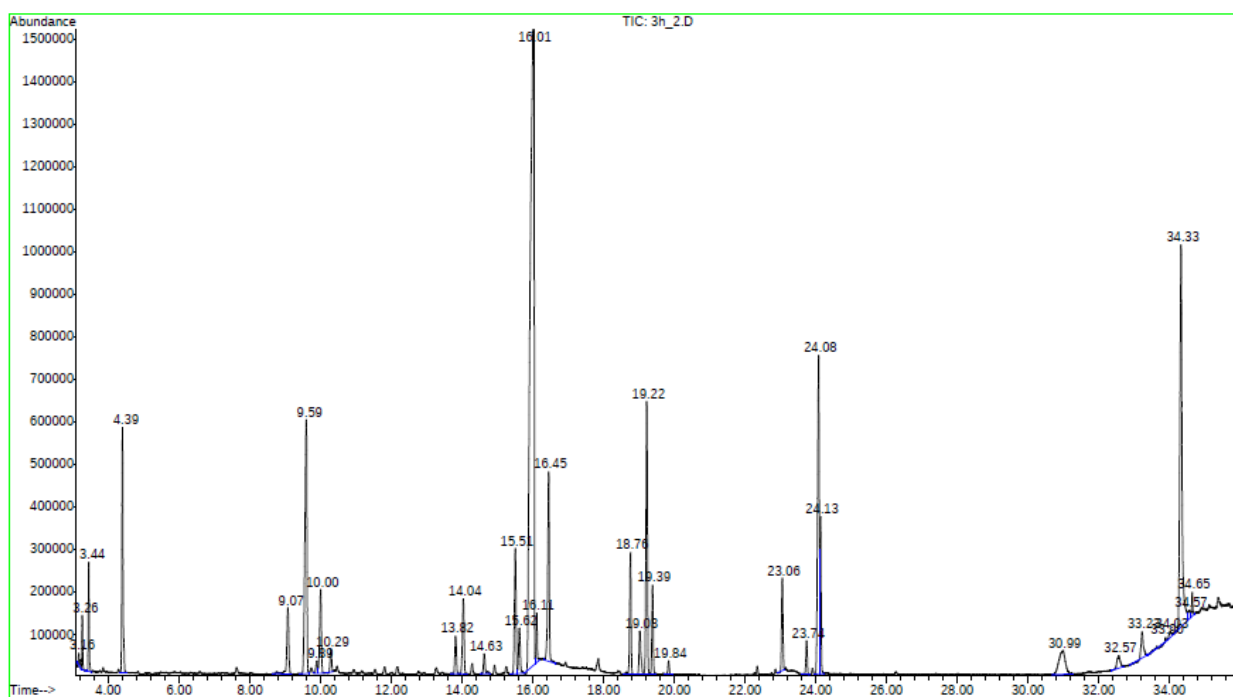


Fig. 6. GC/MS chromatogram of monosaccharides and their derivatives after hydrolysis of *Mahonia aquifolium* fruits

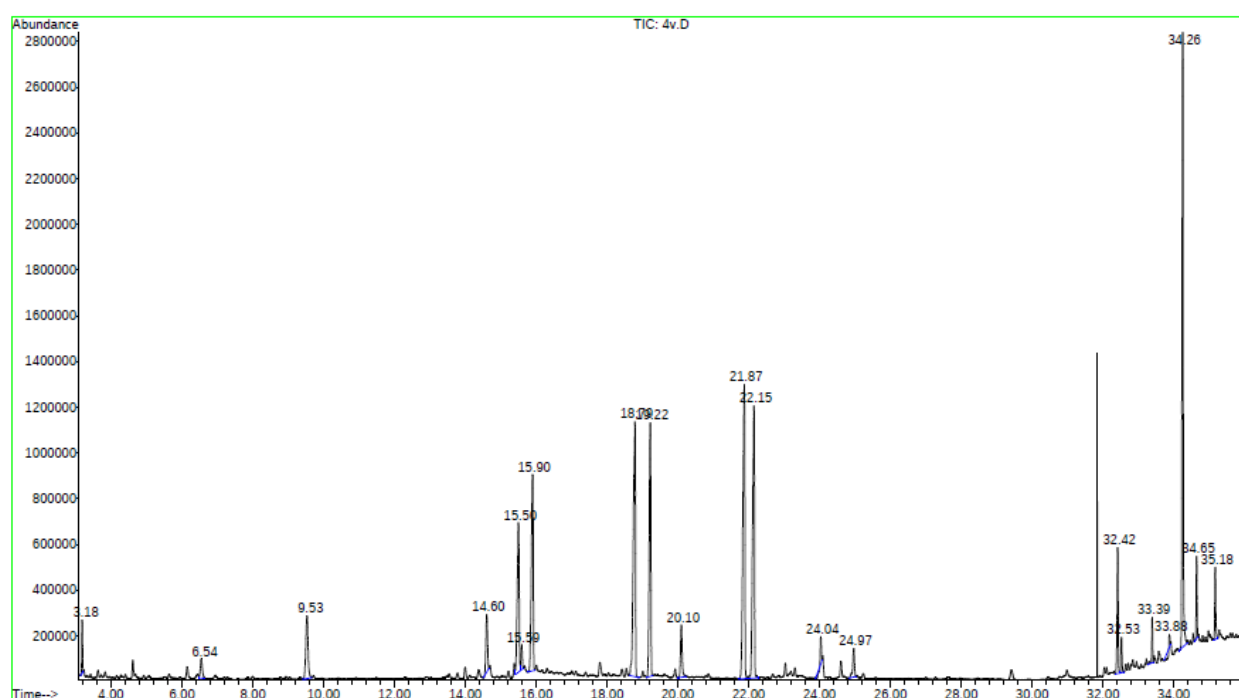


Fig. 7. GC/MS chromatogram of free carbohydrate of *Mahonia aquifolium* flowers

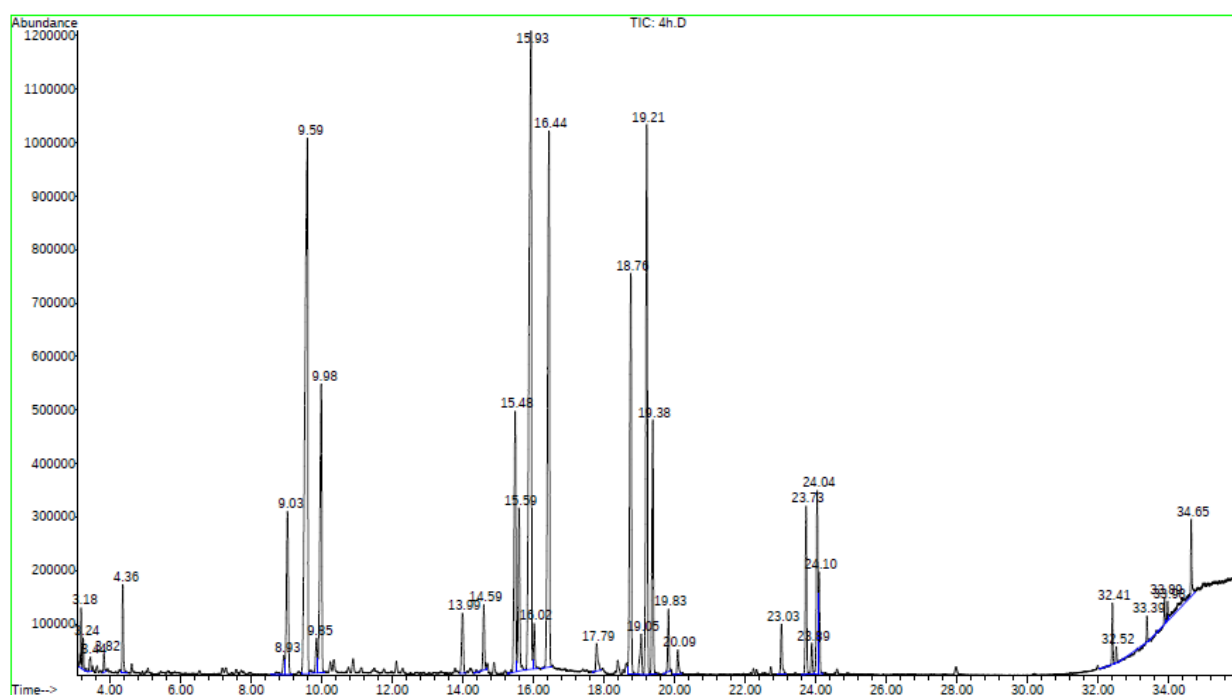


Fig. 8. GC/MS chromatogram of monosaccharides and their derivatives after hydrolysis of *Mahonia aquifolium* flowers

As shown in table 1, D-glucose was found in the highest concentration among all carbohydrates across the different parts of *Mahonia aquifolium*. Glucose serves as a primary energy source for a wide range of

living organisms, from microorganisms to humans. The human brain alone consumes approximately 75% of the body's daily glucose supply (Khowala et al., 2008). Additionally, neurons and developing red blood cells

have substantial energy requirements. A decrease in glucose levels can impair cognitive processes and reduce mental performance (Mergenthaler et al., 2013).

Following hydrolysis, L-fucose was identified as the dominant monosaccharide derivative in all examined parts of the plant, with concentrations of 11,96 mg/g in fruits, 18,41 mg/g in flowers, 10,07 mg/g in leaves, and 17,46 mg/g in roots, as presented in table 1. L-Fucose is an uncommon sugar found across a wide range of organisms, from bacteria to humans (Kim et al., 2019). Owing to its diverse biological activities, L-fucose holds promise for applications in anti-inflammatory, anticancer, and immunomodulatory therapies. It is also considered a valuable ingredient in cosmetics for its skin-whitening, moisturizing, and anti-aging effects, as well as in dietary supplements (Robert et al., 2005; Peterszegi et al., 2003).

After hydrolysis, D-xylose emerged as the predominant monosaccharide in all analyzed parts of *Mahonia aquifolium*, with concentrations of 3,25 mg/g in the fruits, 6,98 mg/g in the flowers, 14,62 mg/g in the leaves, and 17,87 mg/g in the roots (Table 1). Commonly known as wood sugar, xylose is recognized for its antifungal and antibacterial properties, showing notable activity against *Candida* species and various gram-negative bacteria. This aldopentose is typically found in the embryos of many edible plants (Yoon et al., 2003). It is important

to highlight that D-xylose was absent from the free carbohydrate fraction across all plant organs studied.

Additionally, D-fructose was the major sugar detected in the fruits of *Mahonia aquifolium*, with its content reaching 12,52 mg/g among the free carbohydrates and 7,46 mg/g in the monosaccharide fraction following hydrolysis.

The results of the study suggest that *Mahonia aquifolium* holds significant potential, largely owing to the vital functions carbohydrates perform in numerous physiological processes.

Conclusions. In summary, GC/MS analysis indicated the presence of nine carbohydrate compounds in *Mahonia aquifolium*, detected in both free and bound forms. These compounds are known for their notable pharmacological properties, aligning with existing data on the plant's therapeutic potential. D-glucose was found in the highest concentration among all carbohydrates across the different parts of *Mahonia aquifolium*. Among monosaccharides, after hydrolysis, L-fucose and D-xylose were the predominant monosaccharide compounds in the analyzed raw material. Based on these findings, carbohydrates extracted from *Mahonia aquifolium* show promise for use in pharmaceutical formulations and the development of nutraceutical products.

BIBLIOGRAPHY

- Andreicut A. D., Pârvu A. E., Mot A. C., Pârvu M., Fischer Fodor E., Cătoi A. F., Feldrihan V., Cegan M., Irimie A. Phytochemical analysis of anti-inflammatory and antioxidant effects of *Mahonia aquifolium* flower and fruit extracts. *Oxid Med Cell Longev*. 2018. P. 2879793. DOI: 10.1155/2018/2879793.
- Andreicut A.-D., Pârvu A. E., Mot A. C., Pârvu M., Fodor E. F., Feldrihan V., Cătoi A. F., Cegan M., Irimie A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Mahonia aquifolium* leaves and bark extracts. *Farmacia*. 2018. № 66 (1). P. 49–58.
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Parashchuk E. Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacologyonline*. 2021. № 2. P. 1374–1382.
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Demydiak O., Dakhym I. Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*. 2021. № 68 (2). P. 441–448. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e67052.
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Potishnyi I. Determination of amino acids of plants from *Angelica* L. genus by HPLC method. *Pharmacia*. 2022. № 69 (2). P. 437–446. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e83705.
- Coklar H., Akbulut M. Anthocyanins and phenolic compounds of *Mahonia aquifolium* berries and their contributions to antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*. 2017. № 35. P. 166–174.
- Dulin M. W., Kirchoff B. K. Paedomorphosis, secondary woodiness, and insular woodiness in plants. *Bot Rev*. 2010. № 76 (4). P. 405–490.
- Feshchenko H., Oleshchuk O., Slobodianiuk L., Milian I. Study of *Epilobium angustifolium* L. amino acids content by HPLC method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 6 (34). P. 85–90. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249836.
- Godevac D., Damjanovic A., Stanojkovic T. P., Andelković B., Zdunić G. Identification of cytotoxic metabolites from *Mahonia aquifolium* using 1H NMR-based metabolomics approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. № 150. P. 9–14.
- He J. M., Mu Q. The medicinal uses of the genus *Mahonia* in traditional Chinese medicine: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2015. № 175. P. 668–683.
- Hu W., Yu L., Wang M. H. Antioxidant and antiproliferative properties of water extract from *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. Leaves. *Food Chem Toxicol*. 2011. № 49 (4). P. 799–806.
- Huzio N., Hrytsyk A., Slobodianiuk L. Determination of carbohydrates in *Agrimonia eupatoria* L. herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 6 (28). P. 35–40. DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221661.
- Khvorost O., Zudova Ye., Budniak L., Slobodianiuk L., Kramar H., Palamarchuk O., Ocheretniuk A. Analysis of carboxylic acids of *Astragalus dasyanthus* Pall. herb. *Pharmacia*. 2023. № 70 (4). P. 1231–1238. DOI: 10.3897/pharmacia.70.e111279.
- Khowala S., Verma D., Banik S. P. Carbohydrates. In book: Biomolecules (Introduction, Structure and Functions). *National Science Digital Li-brary*. India, 2008. 93 p.

- Kim I. J., Kim Do, Nam K. H., Kim K. Enzymatic synthesis of l-fucose from l-fuculose using a fucose isomerase from *Raoultella* sp. and the biochemical and structural analyses of the enzyme. *Biotechnology for Biofuels*. 2019. № 12. DOI: 10.1186/s13068-019-1619-0.
- Ластовиченко Є., Джуренко Н., Слободянюк Л., Будняк Л., Кузьмак І., Марчишин С. Дослідження жирнокислотного складу магонії падуболистої. *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 2. С. 117–125. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-2-117.
- Lastovychenko Ye., Marchyshyn S., Slobodianiuk L., Budniak L., Kischuk V., Hlushchenko O., Doroshenko O. Determination of amino acids content of the *Mahonia aquifolium* by GC/MS. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 2 (54). P. 78–85. DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327913.
- Li A. R., Zhu Y., Li X. N., Tian X. J. Antimicrobial activity of four species of *Berberidaceae*. *Fitoterapia*. 2007. № 78 (5). P. 379–381.
- Mergenthaler P., Lindauer U., Dienel G. A., Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*. 2013. № 36 (10). P. 587–597.
- Oproshanska T., Khvorost O., Skrebtsova K., Fedchenkova Y. Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* Willd. *Phytotherapy. Journal*. 2024. № 3. P. 200–206. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-200.
- Peterszegi G., Fodil-Bourahla I., Robert A. M., Robert L. Pharmacological properties of fucose. Applications in age-related modifications of connective tissues. *Biomed Pharmacother*. 2003. № 57. P. 240–245.
- Robert C., Robert A. M., Robert L. Effect of a preparation containing a fucose-rich polysaccharide on periorbital wrinkles of human volunteers. *Skin Res Technol*. 2005. № 11. P. 47–52.
- Sedláčková V. H., Brindza J., Maliniaková P., Pancurak F., Grygorieva O. Morphological and biochemical characteristics of plant parts *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. and some physical indicators of its extracts in activated water. *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*. 2022. № 6 (1). P. 103–116.
- Sun F. H., Cooper S. B., Gui Z. Effects of carbohydrate and protein co-ingestion during short-term moderate-intensity exercise on cognitive function. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2020. № 60 (4). DOI: 10.23736/s0022-4707.20.10322-0.
- Yoon H.-S., Kim C.-H., Kim T.-J., Keum I.-K., Han N. Novel functional sugar L-arabinose: its functionality, uses and production methods. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2003. № 35 (5). P. 757–763.
- Zhang L., Ravipati A. S., Koyyalamudi S. R., Jeong S. C., Reddy N., Smith P. T., Bartlett J., Shanmugam K., Münch G., Wu M. J. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *J Agric Food Chem*. 2011. № 59 (23). P. 12361–12367.

REFERENCES

- Andreicut, A.-D., Pârvu, A.E., Mot, A.C., Pârvu, M., Fodor, E.F., Feldrihan, V., Cătoi, A.F., Cekan, M., & Irimie, A. (2018a). Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Mahonia aquifolium* leaves and bark extracts. *Farmacia*, 66 (1), 49–58.
- Andreicut, A.D., Pârvu, A.E., Mot, A.C., Pârvu, M., Fischer Fodor, E., Cătoi, A.F., Feldrihan, V., Cekan, M., & Irimie, A. (2018b). Phytochemical analysis of anti-inflammatory and antioxidant effects of *Mahonia aquifolium* flower and fruit extracts. *Oxid Med Cell Longev*, 2879793. DOI: 10.1155/2018/2879793.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O., & Dakhym, I. (2021a). Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*, 68 (2), 441–448. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e67052.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., & Parashchuk, E. (2021b). Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacologyonline*, 2, 1374–1382.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., & Potishnyi, I. (2022). Determination of amino acids of plants from *Angelica* L. genus by HPLC method. *Pharmacia*, 69 (2), 437–446. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e83705>.
- Coklar, H., & Akbulut, M. (2017). Anthocyanins and phenolic compounds of *Mahonia aquifolium* berries and their contributions to antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 35, 166–174.
- Dulin, M.W., & Kirchoff, B.K. (2010). Paedomorphosis, secondary woodiness, and insular woodiness in plants. *Bot Rev*, 76 (4), 405–490.
- Feshchenko, H., Oleshchuk, O., Slobodianiuk, L., & Milian, I. (2021). Study of *Epilobium angustifolium* L. amino acids content by HPLC method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 85–90. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249836>.
- Godevac, D., Damjanovic, A., Stanojkovic, T.P., Anđelković, B., & Zdunić, G. (2018). Identification of cytotoxic metabolites from *Mahonia aquifolium* using 1H NMR-based metabolomics approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 150, 9–14.
- He, J.M., Mu, Q. (2015). The medicinal uses of the genus *Mahonia* in traditional Chinese medicine: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *J. Ethnopharmacol*, 175, 668–683.
- Huzio, N., Hrytsyk, A., & Slobodianiuk, L. (2020). Determination of carbohydrates in *Agrimonia eupatoria* L. herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 35–40. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.221661>.
- Hu, W., Yu, L., & Wang, M.H. (2011). Antioxidant and antiproliferative properties of water extract from *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. Leaves. *Food Chem Toxicol*, 49 (4), 799–806.
- Khowala, S., Verma, D., & Banik, S.P. (2008). Carbohydrates. In book: *Biomolecules (Introduction, Structure and Functions)*. *National Science Digital Library*, India, 93 p.
- Khvorost, O., Zudova, Ye., Budniak, L., Slobodianiuk, L., Kramar, H., Palamarchuk, O., & Ocheretniuk, A. (2023). Analysis of carboxylic acids of *Astragalus dasyanthus* Pall. herb. *Pharmacia*, 70 (4), 1231–1238. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e111279>.
- Kim, I.J., Kim, Do, Nam, K.H., & Kim, K. (2019). Enzymatic synthesis of l-fucose from l-fuculose using a fucose isomerase from *Raoultella* sp. and the biochemical and structural analyses of the enzyme. *Biotechnology for Biofuels*, 12.
- Lastovychenko, Ye., Dzhurenko, N., Slobodianiuk, L., Budniak, L., Kuzmak, I., & Marchyshyn, S. (2025a). Research on the fatty acid composition of *Mahonia aquifolium*. *Fitoterapia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 117–125. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-117>.

- Lastovychenko, Ye., Marchyshyn, S., Slobodianiuk, L., Budniak, L., Kischuk, V., Hlushchenko, O., & Doroshenko, O. (2025b). Determination of amino acids content of the *Mahonia aquifolium* by GC/MS. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (54), 78–85.
- Li, A.R., Zhu, Y., Li, X.N., & Tian, X.J. (2007). Antimicrobial activity of four species of *Berberidaceae*. *Fitoterapia*, 78 (5), 379–381.
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G.A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, 36 (10), 587–597.
- Oproshanska, T., Khvorost, O., Skrebtsova, K., & Fedchenkova, Y. (2024). Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* Willd. *Phytotherapy. Journal*, 3, 200–206.
- Peterszegi, G., Fodil-Bourahla, I., Robert, A.M., & Robert, L. (2003). Pharmacological properties of fucose. Applications in age-related modifications of connective tissues. *Biomed Pharmacother*, 57, 240–245.
- Robert, C., Robert, A.M., & Robert, L. (2005). Effect of a preparation containing a fucose-rich polysaccharide on periorbital wrinkles of human volunteers. *Skin Res Technol*, 11, 47–52.
- Sedláčková, V.H., Brindza, J., Maliniaková, P., Pancurak, F., & Grygorieva, O. (2022). Morphological and biochemical characteristics of plant parts *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. and some physical indicators of its extracts in activated water. *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*, 6 (1), 103–116.
- Sun, F.H., Cooper, S.B., & Gui, Z. (2020). Effects of carbohydrate and protein co-ingestion during short-term moderate-intensity exercise on cognitive function. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 60 (4).
- Yoon, H.-S., Kim, C.-H., Kim, T.-J., Keum, I.-K., & Han, N. (2003). Novel functional sugar L-arabinose: its functionality, uses and production methods. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 35 (5), 757–763.
- Zhang, L., Ravipati, A.S., Koyyalamudi, S.R., Jeong, S.C., Reddy, N., Smith, P.T., Bartlett, J., Shanmugam, K., Münch, G., & Wu, M.J. (2011). Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *J Agric Food Chem*, 59 (23), 12361–12367.9

Стаття надійшла до редакції 20.03.2025

Стаття прийнята до друку 22.07.2025

Опубліковано: 15.10.2025

Conflict of interests: none.

Contribution of authors:

Lastovychenko Y.A. – collection and analysis of literature, conclusions, participation in writing the article;

Slobodianiuk L.V. – collection and analysis of literature, conclusions, participation in writing the article;

Boyko L.A. – collection and analysis of literature, conclusions, participation in writing the article;

Savchenko I.P. – experiment, conclusions, participation in writing the article;

Garlitska N.I. – experiment, conclusions, participation in writing the article;

Budniak L.I. – collection and analysis of literature, conclusions, participation in writing the article;

Khara M. R. – collection and analysis of literature, article correction;

Marchyshyn S. M. – idea, research design, experiment, article correction.

Email address for correspondence with the authors: husaklv@tdmu.edu.ua

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)

LICENSE TERMS FOR THE USE OF A SCHOLARLY ARTICLE IN “PHYTOTHERAPY. JOURNAL”

The Licensor _____

(A full name of the author, co-authors)

Hereby grants the Licensee, “Phytotherapy. Journal”, a royalty-free, non-exclusive license to use the scholarly article

(article title)

in accordance with the current legislation of Ukraine.

The Licensor guarantees that it holds the exclusive copyright to the scholarly article provided to the Licensee and grants the following rights:

- 1) to publish the article in “Phytotherapy. Journal”;
- 2) to place the scholarly article, in whole or in part, on the Internet on the journal’s website;
- 3) to adapt and translate the article in accordance with editorial requirements;
- 4) to provide a certificate of plagiarism check;
- 5) to use article metadata (title, full names of authors, abstracts, bibliography) through processing, systematization, and making it publicly available;
- 6) to include the article in various search systems and scientometric databases, including international ones;
- 7) to transfer, store, and process personal data without a time limit in accordance with the Law of Ukraine “On Personal Data Protection” as of 01.06.2010.

(rubber-stamped by the scientific institution
certifying the Licensor’s signature)



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

Ідентифікатор медіа: R30-03761

Суб'єкт у сфері друкованих медіа: Всеукраїнська громадська
організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної
медицини України» (вул. Червонопільська, буд. 2-в, кв.16,
м. Київ, 04123, phitotherapy.chasopys@gmail.com).

УДК 615.322.61.57.014

Мова видання:

статті – українська, англійська; анотації,
ключові слова – українська, англійська.

Електронна сторінка журналу –
phitotherapy.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 28 серпня
2025 року).

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань
України (категорія «Б») відповідно до Наказу МОН України
від 15.04.2021 № 420 (додаток 3), Наказу МОН України
від 27.09.2021 № 1017 (додаток 3) та Наказу МОН України
від 06.06.2022 № 530 (додаток 2).

Журнал включено до **Переліку наукових фахових видань
України (категорія «А»)** відповідно до Наказу МОН
України від 24.02.2025 № 349 (додаток 6).
Спеціальності: Е1 (091) Біологія та біохімія, І2 (222)
Медицина, І7 (227) Терапія та реабілітація
(за спеціалізаціями), І8 (226) Фармація (за спеціалізаціями).

Включено до наукометричної бази SCOPUS з січня
2024 року (<https://www.scopus.com/sourceid/21101210856>)
та Index Copernicus International (Республіка Польща)
(<https://journals.indexcopernicus.com/search/details?id=68825>).

Підписано до друку: 26 вересня 2025 р.
Формат 60×84/8.
Ум. друк. арк. 29,29.
Зам. № 0925/746
Наклад – 100 прим.

Дизайн та верстка Кузнєцова Н. 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@phitotherapy.vernadskyjournals.in.ua
phitotherapy.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

Media ID: R30-03761

Media entity – All-Ukrainian public organization
“Association of traditional and alternative medicine of Ukraine”
(04123, Kyiv, Chervonopilska str., 2-B, ap.16, phitotherapy.
chasopys@gmail.com).

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 28, 2025).

Journal is included in the List of Scientific Professional Editions of Ukraine (category “B”) pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated 15.04.2021 № 420 (annex 3), the Order of the MES of Ukraine dated 27.09.2021 № 1017 (annex 3), and the Order of the MES of Ukraine dated 06.06.2022 № 530 (annex 2).

Journal is included in the **List of Scientific Professional Editions of Ukraine (category “A”)** pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated 24.02.2025 № 349 (annex 6).
Specialties: E1 (091) Biology and Biochemistry, I2 (222) Medicine, I7 (227) Therapy and Rehabilitation (with specializations), I8 (226) Pharmacy (with specializations).

It is accepted to SCOPUS in January, 2024 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101210856>) and Index Copernicus International (Republic of Poland) (<https://journals.indexcopernicus.com/search/details?id=68825>).

Passed for printing: 26.09.2025
Paper size 60×84/8.
Conventional printed sheet. 29,29.
Order No. 0925/746
Print run – 100 copies

Design and layout: Kuznietsova N. 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