

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)
• Угіс Клетніекс, 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.vernadskeyjournals.in.ua

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))
• Гараєв Е., д-р фарм. наук, проф. (Азербайджан)
• Гладішев 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)
• Костильола 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)
• Moskevičienė 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)
• Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор (м. Харків)
• Шумна Т. Є., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
• Юрик О. Є., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
• 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



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

Phytotherapy Journal

Scientific-practical professional periodical

Head of the Editorial Council

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

Editorial Council

• Abramov S. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
• Andriiuk L. V., DSc (Medicine), Prof. (Lviv)

(Deputy Head of the Editorial Council)

• Bilai I. M., DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
• Hlobo 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)
• Kovalyova O. V., PhD (Biology) (United Kingdom)

(Deputy Editor)

• Kolosova I. I., PhD (Biology) (Dnipro)
• Kravchenko V. M., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
• Loskutova I. V., DSc (Medicine), Prof.

(Kropyvnytskyi)

• Mačiulskytė Sonata, MUDr., Prof.

(Klaipėda, Lithuania)

• Ostrovska S. S., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)

• Sepideh Parchami Hazae, PhD (Biology) (Kyiv)

• Sokolovskiy S. I., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)

(Deputy Head of the Editorial Council for International Cooperation)

• Uģis 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))

• Belenichev 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)

• 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)

• Kyrchenko 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)

• Shpychak O. S., DSc (Pharmacy), Professor (Kharkiv)

• Shumna T. Ye., MD, PhD, Prof. (Dnipro)

• Jarusevicius Gediminas, DSc (Medicine), Prof. (Lithuania)

• Yuryk O. Ye., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

• Zhuravel I. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)

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



Publishing House
“Helvetica”
2025

МЕДИЦИНА
MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Tatyana HARNYK, Igor BELENICHEV, Valeriia HNATIUK, Olena SHUMEIKO, Olena KLYMENKO, Ella GOROVA, Kateryna ROMANOVA Signaling pathways in the mechanisms of drug action	6
Volodymyr BENEDIKT, Larysa KOROBKO, Pavlina NEVHADOVSKA, Roman SKOREIKO, Dmytro FYLYPIUK, Vira CHORNOUS Determination of non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction	38
Лариса БОНДАРЕНКО, Надія ГОРЧАКОВА, Олена ГОЛЕМБІОВСЬКА, Олена БЕСПАЛОВА Горянка стрілоподібна (<i>Epimedium Sagittatum</i>): потенціал застосування при сексуальних дисфункціях у чоловіків (огляд літератури)	46
Ruslan AMINOV, Alina AMINOVA, Lyudmyla MAKYEYEVA, Oleksandr FROLOV, Yevgeny FEDOTOV, Olena POTOTSKA Morphofunctional characteristics of incised skin wounds in rats after pharmacological correction with a water-salt extract of the medicinal leech <i>Hirudo verbana</i>	58
Євгенія ЄВТУШЕНКО Значення психологічних та соціальних чинників у формуванні atopічного дерматиту в дітей	68

МЕДИЦИНА
MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Tatyana HARNYK, Igor BELENICHEV, Valeriia HNATIUK, Olena SHUMEIKO, Olena KLYMENKO, Ella GOROVA, Kateryna ROMANOVA Signaling pathways in the mechanisms of drug action	6
Volodymyr BENEDIKT, Larysa KOROBKO, Pavlina NEVHADOVSKA, Roman SKOREIKO, Dmytro FYLYPIUK, Vira CHORNOUS Determination of non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction	38
Larysa BONDARENKO, Nadiya GORCHAKOVA, Olena HOLEMBIOVSKA, Olena BESPALOVA <i>Epimedium Sagittatum</i> : potential for use in sexual dysfunctions in men (literature review)	46
Ruslan AMINOV, Alina AMINOVA, Lyudmyla MAKYEYEVA, Oleksandr FROLOV, Yevgeny FEDOTOV, Olena POTOTSKA Morphofunctional characteristics of incised skin wounds in rats after pharmacological correction with a water-salt extract of the medicinal leech <i>Hirudo verbana</i>	58
Yevheniia YEVTUSHENKO The role of psychological and social factors in the development of atopіc dermatitis in children	68

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ
PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY

Yurii VYKHLIAIEV, Anna BEZANTS, Yuliia ANTONOVA-RAFI, Vladyslav SHLYKOV Features of patent protection and classification of intellectual property objects in the development of innovative rehabilitation technologies for patients with prosthetics: a review of current approaches and practices	75
Олена БУРКА, Алла КОВАЛЬОВА, Наталія КОРЖ Аналіз впливу функціонального тренінгу на стан опорно-рухового апарату пацієнтів з наслідками компресійних переломів хребта	82
Юрій ВИХЛЯЄВ, Владислав СЛОБОДЯН Персоніфікований підхід до консервативного лікування плоскостопості у дорослих (огляд літератури)	87

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ
PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY

Yurii VYKHLIAIEV, Anna BEZANTS, Yuliia ANTONOVA-RAFI, Vladyslav SHLYKOV Features of patent protection and classification of intellectual property objects in the development of innovative rehabilitation technologies for patients with prosthetics: a review of current approaches and practices	75
Olena BURKA, Alla KOVALEVA, Nataliia KORZH Analysis of the functional training impact on musculoskeletal system condition of the of patients with the consequences of spinal compression fractures	82
Yurii VYKHLIAIEV, Vladyslav SLOBODIAN Personalised approach to conservative treatment of flat feet in adults (literature review)	87

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGY. PHARMACY

Svitlana KAIDASH, Kateryna SOKOLOVA, Vladliena SLIESARCHUK, Tetiana POTAPOVA Modern approaches to pharmaceutical care for acute cough of various origins: theoretical aspects and practical recommendations for pharmacist (literature review)	96
Оксана МЯЛЮК, Оксана ОКСЕНЮК, Володимир БОНДАР, Марія МАРУЩАК, Людмила ГЕРАСИМЕНКО, Павліна НЕВГАДОВСЬКА Вплив оптимізму на якість життя пацієнтів із ХОЗЛ	108

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ
BIOLOGY. PHARMACY

Svitlana KAIDASH, Kateryna SOKOLOVA, Vladliena SLIESARCHUK, Tetiana POTAPOVA Modern approaches to pharmaceutical care for acute cough of various origins: theoretical aspects and practical recommendations for pharmacist (literature review)	96
Oksana MIALIUK, Oksana OKSENIUK, Volodymyr BONDAR, Mariya MARUSHCHAK, Liudmyla HERASYMENKO, Pavlina NEVHADOVSKA The impact of optimism on the quality of life in patients with COPD	108

ЗМІСТ / CONTENTS

Олександр КРАВЧЕНКО, Володимир КОБИЛЯНСЬКИЙ, Тетяна АРГАТЕНКО, Оксана НЕЧИПОР, Світлана ПОТАПЕНКО

Аналіз ризиків здоров'ю населення через недотримання вимог ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» 119

Volodymyr KRASOVSKYI, Volodymyr MEZHENSKYJ, Liudmyla MEZHENSKA, Taisiia CHERNIAK, Svitlana HAPON, Svitlana POTOTSKA, Tetyana SHKURA
Morphometric analysis of *Ziziphus jujuba* Mill.

Fruits from the Khorol Botanical Garden collection 133

Oksana LASLO, Lyubov MARINICH, Kateryna PANCHENKO, Mykola MARENYCH, Oleksandr LEN, Oksana DYCHENKO
Dynamics of changes in morphometric indicators and growth of vegetative mass of *Malva sylvestris* L. depending on the sowing scheme 145

Людмила КУЧЕРЕНКО, Ігор БСЛЕНІЧЕВ, Владислав СЛОБОДЯНИК, Олексій БІДАН, Ольга ХРОМІЛЬОВА, Ганна НІМЕНКО
Оцінка ноотропної та стрепротекторної активності нового комбінованого препарату на основі диметиламіноетанолу та натрію сукцинату 154

Сергій ШТРИГОЛЬ, Микита ГУТОРКА, Олександр МЕКЛЕНБУРЦЕВ, Дмитро КИРИЛОВ, Юлія ЛАР'ЯНОВСЬКА, Галина СЛІПЧЕНКО, Олена РУБАН
Вплив кремів із глюкозаміну гідрохлоридом і мірамістином на загоєння повношарових площинних ран у щурів 165

Ra'no ABDULLAEVA, Nodira FARMANOVA, Viktoriia KYSLYCHENKO, Olena IOSYPENKO
The study of acute, subacute toxicity and cumulative properties of *Bidens Frondosa* L., harvested in Uzbekistan.....180

Ігор БЕНЗЕЛЬ
Глуха кропива біла (*Lamium Album* L.) – сучасний стан досліджень фітохімічного складу та фармакологічної активності (огляд літератури).....190

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА, Ірина НІЖЕНКОВСЬКА, Руслан МЕЛЕШКО
Імплементация методу ВЕРХ у фармацевтичний аналіз алкалоїду групи ізохіноліну.....198

Liudmyla SLOBODIANIUK, Svitlana MARCHYSHYN, Svitlana DANYLIV, Larysa KRAVCHUK, Olha SLOBODIANIUK
Analysis of the fatty acids composition of *Gerbera hybrida* ..208

Volodymyr HRUDKO, Halyna MELNYK, Olesia PEREPELYTSIA, Mykhaylo BRATENKO, Vladyslav CHAYUN
Identification and quantitative determination of carotenoids in the wound-healing ointment with sea buckthorn oil 215

Askar NYSANKULOV, Zhanerke SEITOVA, Arailym DAULBAYEVA, Murat ASHIROV, Nurgali RAKHYMBAYEV, Kairat ZHAKIPBEKOV
Introduction of modern resource-saving technologies at pharmaceutical enterprises (lean manufacturing approaches)....223

Liliia BUDNIAK, Olena HLUSHCHENKO, Ivanna HUMENNA, Tatiana DIADIUN, Roman KOTSYUBA, Liliia KOSTYSHYN
Obtaining phytosubstances from *Zinnia elegans* Jacq. herb and determination of their flavonoid content 235

Ірина ТУЛУБ, Надія БУРДА
Вивчення мінерального складу сировини цинії витонченої (*Zinnia elegans* Jacq.).....244

Nataliia HUDZ, Oksana RYBAK, Olga YAKYMIV,

Oleksandr KRAVCHENKO, Volodymyr KOBYLIANSKYI, Tetiana ARHATENKO, Oksana NECHYPOR, Svitlana POTAPENKO

Risk analysis for public health due to non-compliance with the requirements of State Sanitary Norms and Rules (SSRN) 2.2.4-171-10 "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 119

Volodymyr KRASOVSKYI, Volodymyr MEZHENSKYJ, Liudmyla MEZHENSKA, Taisiia CHERNIAK, Svitlana HAPON, Svitlana POTOTSKA, Tetyana SHKURA
Morphometric analysis of *Ziziphus jujuba* Mill.

Fruits from the Khorol Botanical Garden collection 133

Oksana LASLO, Lyubov MARINICH, Kateryna PANCHENKO, Mykola MARENYCH, Oleksandr LEN, Oksana DYCHENKO
Dynamics of changes in morphometric indicators and growth of vegetative mass of *Malva sylvestris* L. depending on the sowing scheme 145

Luidmula KUCHERENKO, Igor BELENICHEV, Vladyslav SLOBODIANYK, Oleksii BIHDAN, Olga KHROMYLOVA, Hanna NIMENKO
Evaluation of the nootropic and stress-protective activity of a new combined drug based on dimethylaminoethanol and sodium succinate 154

Sergii SHTRYGOL', Mykyta HUTORKA, Oleksandr MEKLENBURTSEV, Dmitro KYRYLOV, Yuliya LARYANOVSKA, Halyna SLIPCHENKO, Olena RUBAN
The effect of cream with glucosamine hydrochloride and miramistin on the healing of full-thickness flat wounds in rats.....165

Ra'no ABDULLAEVA, Nodira FARMANOVA, Viktoriia KYSLYCHENKO, Olena IOSYPENKO
The study of acute, subacute toxicity and cumulative properties of *Bidens Frondosa* L., harvested in Uzbekistan.....180

Igor BENZEL
White dead nettle (*Lamium Album* L.) – current state of phytochemical composition and pharmacological activity research (literature review) 190

Olena WELCHINSKA, Iryna NIZHENKOVSKA, Ruslan MELESHKO
Implementation of the HPLC method in the pharmaceutical analysis of isoquinoline alkaloid.....198

Liudmyla SLOBODIANIUK, Svitlana MARCHYSHYN, Svitlana DANYLIV, Larysa KRAVCHUK, Olha SLOBODIANIUK
Analysis of the fatty acids composition of *Gerbera hybrida* ..208

Volodymyr HRUDKO, Halyna MELNYK, Olesia PEREPELYTSIA, Mykhaylo BRATENKO, Vladyslav CHAYUN
Identification and quantitative determination of carotenoids in the wound-healing ointment with sea buckthorn oil 215

Askar NYSANKULOV, Zhanerke SEITOVA, Arailym DAULBAYEVA, Murat ASHIROV, Nurgali RAKHYMBAYEV, Kairat ZHAKIPBEKOV
Introduction of modern resource-saving technologies at pharmaceutical enterprises (lean manufacturing approaches)....223

Liliia BUDNIAK, Olena HLUSHCHENKO, Ivanna HUMENNA, Tatiana DIADIUN, Roman KOTSYUBA, Liliia KOSTYSHYN
Obtaining phytosubstances from *Zinnia elegans* Jacq. herb and determination of their flavonoid content 235

Iryna TULUB, Nadiia BURDA
Study of the mineral composition of *Zinnia Elegans* Jacq. Raw materials.....244

Nataliia HUDZ, Oksana RYBAK, Olga YAKYMIV, Anna FILIPSKA, Nataliia SHAPOVALOVA,

3MICT / CONTENTS

Anna FILIPSKA, Nataliia SHAPOVALOVA, Oleksij KORYTNIUK, Raisa KORYTNIUK Scientific and experimental justification of the composition and pharmacy technology of capsules with valerian root powder 250	Oleksij KORYTNIUK, Raisa KORYTNIUK Scientific and experimental justification of the composition and pharmacy technology of capsules with valerian root powder 250
Oleksandr DOBROVOLNYI, Lena DAVTIAN Determination of process parameters of flavonoids extraction from bogbean (<i>Menyanthes Trifoliata</i> L.) using approaches of Quality by Design 262	Oleksandr DOBROVOLNYI, Lena DAVTIAN Determination of process parameters of flavonoids extraction from bogbean (<i>Menyanthes Trifoliata</i> L.) using approaches of Quality by Design 262
Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Bohdana YASHCHUK, Mariia KALISTA, Kateryna NOVOSAD, Valerij NOVOSAD, Vitalii MAKOVSKYI Microscopic and histochemical study on the petiolar anatomy of species of the genus <i>parthenocissus</i> planch. 269	Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Bohdana YASHCHUK, Mariia KALISTA, Kateryna NOVOSAD, Valerij NOVOSAD, Vitalii MAKOVSKYI Microscopic and histochemical study on the petiolar anatomy of species of the genus <i>parthenocissus</i> planch. 269
Olha HALTSEVA, Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Sergii KOLISNYK, Lyudmyla DERYMEDVID, Tetiana YUDKEVYCH, Iryna LEBEDINETS, Olha NABOKA Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activity of anhydrous gel “ <i>Hypericum-Derm</i> ” 283	Olha HALTSEVA, Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Sergii KOLISNYK, Lyudmyla DERYMEDVID, Tetiana YUDKEVYCH, Iryna LEBEDINETS, Olha NABOKA Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activity of anhydrous gel “ <i>Hypericum-Derm</i> ” 283

UDC 612.8.04:615.015(082)

Nadiya GORCHAKOVA

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

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37 Kyiv, Ukraine, 03057, (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Igor BELENICHEV

Doctor of Biology and Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Valeriia HNATIUK

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

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Olena SHUMEIKO

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

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Olena KLYMENKO

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

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, All-Ukrainian public organization "Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine", Vice-President, Chervonopylska str., 2V, Kyiv, Ukraine, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Kateryna ROMANOVA

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiological Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

To cite this article: Gorchakova N., Harnyk T., Belenichev I., Hnatiuk V., Shumeiko O., Klymenko O., Gorova E., Romanova K. (2025). Syhnalni shliakhy v mekhanizmakh dii likarskykh zasobiv [Signaling pathways in the mechanisms of drug action]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 6–21, doi: <https://org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

SIGNALING PATHWAYS IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION

Actuality. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms that process and transmit signals in response to environmental changes. They coordinate cellular and tissue functions, regulate metabolism, and influence cell growth and differentiation. Many drugs targeting the nervous, cardiovascular, and other systems exert their effects through signaling pathways, making them key pharmacological targets.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in modeling pathological conditions and in the mechanisms of drug action.

Research methods. Literature data on signaling pathways in pathological conditions and drug mechanisms were analyzed using sources from Scopus, Google Scholar, and other databases. Indicators confirming drug effects on signaling pathways and their capacity to correct signal transmission disturbances were also identified.

Research results. Well-known signaling systems and their involvement in the pharmacodynamics of neurological, cardiovascular, and oncological drugs were summarized. Pathophysiological factors influencing pathological condition modeling and signal transmission disruptions were outlined. Drugs recommended for correcting signal transport disturbances in the nervous, cardiovascular, and other systems were indicated.

Conclusions. Current literature emphasizes the importance of signaling pathways in explaining biochemical and pathophysiological disturbances and highlights their role as pharmacological targets.

Key words: signaling pathways, intracellular signaling, neurotoxicity, oxidative stress, phytotherapy, targeted therapy.

Надія ГОРЧАКОВА

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

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський проспект, 37, м. Київ, Україна, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Валерія ГНАТЮК

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

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Олена ШУМЕЙКО

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

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», віце-президент, вул. Червонопільська, 2в, м. Київ, Україна, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Катерина РОМАНОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з променевою діагностикою та променевою терапією, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гарник Т., Бєленічев І., Гнатюк В., Шумейко О., Клименко О., Горова Е., Романова К. (2025) Сигнальні шляхи в механізмах дії лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 6–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ В МЕХАНІЗМАХ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, що обробляють і передають сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі. Вони забезпечують координацію функцій клітин і тканин, впливають на регуляцію метаболізму, ріст і диференціацію клітин. Багато препаратів, які діють на нервову, серцево-судинну й інші системи організму, реалізують свій вплив через сигнальні шляхи, роблячи їх ключовими об'єктами фармакологічного впливу.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і реалізації механізму дії лікарських засобів.

Матеріал і методи. Аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначення показників, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження. Наведені літературні дані щодо найбільш відомих сигнальних систем, їх участь у фармакодинаміці неврологічних, серцево-судинних та онкологічних засобів. Перераховані патофізіологічні фактори, які впливають на моделювання патологічних станів і порушення передачі сигналу. Указані лікарські засоби, які пропонують призначати, з метою корекції факторів транспорту сигналів у шляхах нервової, серцево-судинної та інших систем.

Висновок. Наведені дані літератури підтверджують значення сигнальних шляхів для пояснення біохімічних і патофізіологічних порушень в умовах захворювань і напрям впливу лікарських засобів з поясненням їх механізму дії.

Ключові слова: сигнальні шляхи, внутрішньоклітинна сигналізація, нейротоксичність, оксидативний стрес, фітотерапія, таргетна терапія.

Introduction. Actuality. Signaling pathways are circuits that transmit signals about biochemical and pathophysiological changes in the body in pathological conditions and under the influence of drugs. Understanding the mechanism of signal transmission helps to target pharmacotherapy. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms by which a cell receives, processes, and transmits signals, responding to changes in its environment and regulating vital processes such as growth, development, metabolism, and immune response. These pathways are the basis for the normal functioning of cells and tissues, and their disruption can lead to the development of various diseases.

The primary signaling system receives signals from the environment using the senses. Signaling systems in organs and systems may include cytokines, active groups of enzymes, receptors, ion channels, and transporters. In the nervous system, a pathogenetic factor in diseases may be violations of thiamine-dependent processes. Thiamine diphosphate is a coenzyme of several enzymes of carbohydrate metabolism, damage to whose functions leads to oxidative stress. Antagonists of thiamine through mitochondria can cause apoptosis in a non-receptor way, in the process of which the p53 protein plays an important role (Chorny & Parkhomenko, 2008).

The second signal system contributes to the formation of conditional-reflex connections, is a regulator of thinking and speech, and facilitates communication between people, influencing their responses.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in the modeling of pathological conditions and the mechanism of action of drugs.

Research methods. To conduct an analysis of literature data on signaling pathways in the development of pathological conditions and the mechanism of action of drugs based on sources in the publications “Scopus”, “Google Scholar” and others, as well as the determination of indicators that confirm the effect of drugs on signaling pathways and their ability to correct signal transmission disorders.

Research results. Long-term memory is known to depend on the development of long-term signaling, first discovered in rabbit neurons. This process is associated with the activity of glutaminergic signals and an increase in synaptic potential. The cerebral cortex and cerebellum, as well as signaling systems associated with their activation, participate in this mechanism (Nastenko & Veselovskyi, 2021). In chronic lymphocytic leukemia, ligation of CD180 receptors causes changes in B-lymphocyte signaling pathways in 80% of cases, which is accompanied by activation of Akt or p38 MAPK, or simultaneous activation of both kinases (Gordiienko et al., 2017).

One of the most recently discovered is the P2X receptor, which belongs to the purine receptors and is present both in neurons and in glial cells of various parts of the brain. It plays a significant role in the normal functioning of the brain (Pevarello et al., 2017).

Drugs affecting P2X receptors have a special effect in inflammatory diseases. P2X receptors of different families have their own characteristics. Thus, the P2X4 receptor has a high sensitivity to adenosine triphosphate compared to P2X7 and therefore greater effectiveness in brain disorders. After conducting research, the peculiar-

ity of the importance of purinergic receptors, especially P2X7 and P2X4, as promising drugs for the treatment of CNS disorders was emphasized (Ehorova & Maksimuk, 2024).

Contribution to the treatment of neuroinflammatory and neurodegenerative processes, including ischemic brain damage, is noted. Treatment of P2X4 receptors with ATP, TNF, ATP has a neuroprotective effect (Ozaki et al., 2016).

These receptors can play a significant role in the development of epilepsy treatment. During an epileptic attack, the level of extracellular ATP increases. The use of P2X7-receptor antagonists reduces seizures. After a seizure, P2X7 and P2X4 are downregulated, making them targets for antiepileptic therapy (Beamer et al., 2019).

It has been shown that the release of ATP is induced by the virus COVID-19. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which belongs to metalloproteases, promotes the interaction of the COVID-19 virus with body cells. ATP is characterized by high expression on lung alveolar epithelial cells and enterocytes of the small intestine, and it is also present in glial cells and brain neurons and microglia. The latter, like macrophages, has a high level of expression of P2X receptors, in particular the P2X7 receptor, which leads to the expression of pro-inflammatory effects with increased ATP content. Inhibition of P2X7 itself may be a target to suppress COVID-19 and help control the spread of the disease (Maliha et al., 2024).

Particular attention is paid to purinergic receptors in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. P2X7 receptors are of critical importance in Alzheimer's disease. The level of ATP and amyloid formations is of great importance. Now it is noted that P2X7-receptors are of critical importance in the development of Alzheimer's disease. There are conflicting data on the influence of these receptors on the activity of α -secretase. It is the blockade of P2X7 receptors that reduces the deterioration of patients' memory and prevents the death of neuronal cells under the influence of β -amyloid protein (Heppner et al., 2015).

In Parkinson's disease, 6-hydroxydopamine increases the release of ATP and its subsequent conversion to adenosine in the extracellular space due to increased expression of nucleotidases in SH-SY5Y cells. Signaling pathways in the nervous system can interrupt ion channel blockade. A model of damage to calcium channels in rat dorsal spinal cord neurons, leading to the interruption of the blockade of calcium flux by inducing artificial short-term hyperglycemia in cultured neurons of the dorsal spinal cord of rats, determined the postsynaptic current potential of SH-SY5Y human neuroblastoma.

It is known that inhibition of P2X7 receptors has a neuroprotective and neuroregenerative effect. At the same time, modifications of neuroglia and release of cytokines are activated. Overexpression of P2X4 receptors upregulates IL-6 and enhances dopamine-induced dopaminergic activity (Zhang et al., 2021).

P2X receptors, especially P2X7 receptors, are important in Huntington's disease. In this disease, an increase in the expression of these receptors is noted; the greatest increase in expression in the striatum of deceased people, where changes in this receptor were detected (Ollà et al., 2020).

Amyotrophic lateral sclerosis is associated with the expression of P2X7 receptors. In rats with hyperglycemia, the blockade of calcium current in neurons of the dorsal horn of the spinal cord led to a decrease in signals related to the utilization of glucose level (Shypshina et al., 2019).

Considering the involvement of signaling pathways, a traditional drug has been proposed in China *Jiao-Tai-Wan*. Its active component, berberine, affects protein complexes. Thanks to this, gene expression occurs, glucose metabolism signaling changes, and an immunomodulatory effect is realized, which improves glucose metabolism and the condition of patients with diabetes. (Tang et al., 2024)

It is known that the NMDA receptor antagonist memantine is prescribed for the treatment of various types of dementia, including Alzheimer's disease. In experiments on rats, it was established that memantine affects memory, which became the basis for studying its effect on calcium signals. Excessive stimulation of A-type NMDA receptors causes an intense influx of calcium ions into the cell and can lead to glutamate excitotoxicity. The NMDA receptor antagonist memantine, by blocking these receptors, reduced the influx of calcium ions, affecting calcium signaling in neurons. The NMDA receptor antagonist memantine also protected hippocampal neuronal cultures from beta-amyloid-induced calcium overload. Memantine also reliably blocks calcium channels, inhibiting signaling (Shkryl et al., 2021). The nervous system receives signals from the periphery and impulses to the visceral system. Signaling pathways ensure homeostasis, physical status, behavior and consciousness, division of actions into conscious and unconscious (Berntson & Khalsa, 2021). By affecting calcium in the hippocampus, it is possible to change signaling systems that adjust the activity of organs and systems. Thanks to the signaling pathways, the activity of the organs of the digestive tract, in particular the gallbladder, is supported (Goldstein et al., 2021). Communication is carried out by neurons of the hypothalamus. AgRP neurons are involved in this.

At the same time, modern science pays attention to afferent signals and signaling pathways associated with the system of receptors located in internal organs. It is the identification of descending and ascending signaling pathways that allows us to determine the functioning of the organism (Berntson & Khalsa, 2021). The function of signaling pathways has been established thanks to physiologists, pathophysiologists, endocrinologists and doctors. But mathematicians and physicists also took part in discovering their structure. The difference in the structure and function of blocking signals of the peripheral nervous system and internal organs was established (Luo, 2021). Signal pathways in mental illnesses were also studied by psychiatrists and neurologists. Signaling pathways in Parkinson's disease were investigated using magnetic oscillography, which allowed studying the connection between the motor area and the subthalamic nuclei (Oswal et al., 2021). The study of the transcription of mitogenic signals became the basis for the creation of targeted antitumor agents. The first antitumor agents were aimed at dysregulation of signal transduction during tumor growth as a manifestation of uncontrolled proliferation. This made it possible to start the development of anticancer therapy taking into account the key features:

- 1) autonomy of growth signals;
- 2) deviation from the action of growth inhibitory signals;
- 3) inhibition of apoptosis;
- 4) unlimited replication potential;
- 5) distorted angiogenesis;
- 6) susceptibility to ischemia and metastasis.

It turned out to be possible to find signaling pathways that are important for tumors, but not critical for the normal functioning of the body, signal transmission cascades, the influence of which became the basis for the creation of drugs that act on a molecular target – separate links of the pathogenetic chain of the neoplastic process. Most anticancer agents have specific targets. Drugs of targeted action (targeted therapy) were obtained in order to influence the growth of tumors according to a special condition, taking into account the state of signal transduction associated with:

1. recognition and binding of a signaling growth factor;
2. internalization – when the signal enters the cell;
3. penetration of signals into the cell nucleus and activation of transcription factors of specific genes that respond to signal commands for proliferation, differentiation, repair and apoptosis.

Signal transmission is carried out with the help of proteins; possible reactions are phosphorylation and dephosphorylation. The family of epidermal growth

factor receptors (EGF-R, EFR/EGFR) takes the leading place among the regulatory factors, a universal receptor that leads to the stimulation of the growth of many types of cells. Endothelial growth factors exert their effects through a membrane receptor that belongs to the ErbB family – universal receptors that stimulate many types of tissues. The EGFR family includes, in addition to the receptor itself, Tof (α -regulin), marine-binding EGF, growth factor-like, β -cerulin, epiregulin, and guregulin. All members of the family have common structural features. One or more EGFRs exert their effects via the membrane receptor ErbB, which belongs to a family of four receptor subunits that can be simultaneously activated:

- 1) human growth factor gene;
- 2) human avian erythroblastoma virus homeo-oncogene (v-erbB);
- 3) genome first isolated from rat neuroblastoma cells.

The deciphered structure of the membrane receptor contains a large transmembrane glycoprotein with a molecular weight of approximately 170.000 Daltons. The product of one of the oncogenes, the receptor-binding ligand, has two cysteine residues that stabilize the secondary structure of the domain, as well as two glycine-rich globular domains responsible for recognizing specific ligands. Near the transmembrane helix of membrane receptors is the membrane regulatory enzyme of the cell – the ATP-bound part of the regulatory subdomain. This enzyme phosphorylates various cellular subdomains. Regulatory fragments contain threonine and serine residues that can be phosphorylated by intracellular proteins, including protein kinase C and other mitochondrial enzymes. 4–5 threonine residues, which are autophosphorylated by an intracellular kinase, were found in the c-cell region of the BrfR molecule. It is these fragments that activate protein effectors or adapters that ensure the transmission of regulatory signals. The study of regulatory signals not only contributes to the study of signaling pathways and the effect of various drugs on them, but also helps to create drugs, including antitumor drugs, which have reasonable targets (Sharykina et al., 2014).

There is a group of traditional cytostatics and their combinations that affect biotechnological processes in tumor cells at the genomic level. Currently, the search for targeted (molecularly directed) drugs capable of affecting the transmission of pathological mitogenic signals and the genome is underway. These studies are related to the study of signaling pathways in triad and malignant tumors, in particular, a signaling pathway that transmits information to embryonic cells and is necessary for differentiation, the Hedgehog signaling pathway. The role of the Hedgehog

signaling pathway in influencing the malignant cells of medulloblastoma, prostate, lung and thymic cancer has been shown, which has sparked interest in this signaling system as a target for finding approaches in cancer treatment. The Hedgehog gene was identified during a study of fruit fly genes. Because the embryo had teeth resembling a hedgehog, it was named Hedgehog. The main components of the signaling pathway include the Sonic Hedgehog ligand, the receptor – a receptor-like seven-helical transmembrane protein that belongs to G proteins, and transcription factors. There are three main transcription factors, one of which is associated with glucose.

The key to signal transduction is the Smo protein, whose function is inhibited in the absence of SHH – the transmembrane protein Patched. When SHH binds to it, the inhibition is lifted, allowing Smo to signal more actively. In general, the activated signaling of the Hh pathway with the transmission of mitogenic signals is manifested in the hyperexpression of the main links of the transmission of mitogenic signals during tumor growth, which determines the search for means of treatment for patients with malignant neoplasms. Now more than 200 compounds have been identified that can affect this signaling pathway as antagonists (Sharykina, Puskov et al., 2020).

In recent decades, the intracellular signaling system has been widely studied: from the interaction with the ligand-receptor to translation and post-translational processes. Dysregulation of these pathways is the basis of a number of human pathological conditions, including malignant neoplasms. Oncopharmacological studies are devoted to the dysfunction of the main signaling pathways involved in the control of cell proliferation, differentiation, migration, cell defegulation and apoptosis: ErbB, EGFR, Hedgehog transduction cascade, Wnt, TGF- β , HFS and others.

The mechanism of action of target drugs is determined taking into account the establishment of the interaction of signaling pathways. It has now been shown that hypozoline derivatives are not inferior in their anti-tumor effect, and sometimes exceed the activity of the world standard in non-small cell lung cancer – erlotinib, a target-type quinazoline derivative. New compounds, like previous drugs, are able to block the EGF (epidermal growth factor) production cascade at the level of its receptor, EGFR.

The study of Hedgehog (Hh) signaling made it possible to obtain compounds that block signals at the level of the Smo cascade, not inferior to the action of the standard compound Cyclopamine. The Wnt signaling pathway also controls many cellular processes; dysfunction of this pathway is associated with a wide range of human

pathologies, including the development and progression of malignant tumors, such as lung cancer, colon cancer, medulloblastoma, and glioblastoma multiforme. The name of the Wnt cascade is derived from a combination of the gene name Wingless (Wg) in the *Drosophila* fruit fly and Int-1 in the mouse – Wnt for short.

To transmit Wnt signals inside the cell, the Wnt ligand binds to the corresponding receptor or a group of receptors – Frizzled (Fz). Fz proteins are a large group of G protein-coupled receptors (GPCRs). In addition to Fz receptors, there are other proteins on the cell surface that can bind to the Wnt protein. Among them is the family of LRP receptors, which transmit the Wnt signal inside the cell. Antagonists and agonists that stimulate or inhibit Wnt signaling also bind to Wnt. Three signaling cascades activated by Wnt signals are now known: the canonical (β -catenin) pathway and two non-classical pathways, which include the Wnt/ Ca^{2+} signaling pathway and the PCP cell polarization pathway.

The canonical Wnt pathway is involved in a wide range of pathological processes, regulation of proliferation and differentiation, and maintenance of the stem cell population. Violation of the activity of the canonical Wnt signaling pathway is observed in many oncological diseases. Proto-oncoproteins involved in β -catenin signaling are key participants in the canonical Wnt/ β -catenin cascade. In the absence of an active signal, the concentration of β -catenin in the nucleus and cytoplasm remains low thanks to a special protein destruction complex that includes the proteins Axin, APC and GSK-3 β (glycogen synthase-kinase 3 β).

As part of the destruction complex, β -catenin is phosphorylated with subsequent degradation. When a cell receives a Wnt-ligand signal, it binds the signaling receptor Fz, which activates Dishevelled and inhibits the destruction complex Axin, which normally controls the level of β -catenin in the cell. The specified deviations of Wnt-signaling during tumor growth also apply to tumor stem cells. Focusing on the Wnt signal, its pathogenic pathway in the case of malignant neoplasms makes it possible to develop targeted approaches that are crucial for controlling the growth of malignant tumors (Sharykina, Puskov et al., 2020).

Long-term oxidative stress can be accompanied not only by mental disorders, but also by serious problems with physical health – not only by the appearance of metabolic syndrome, but also by disorders of the cardiovascular and digestive systems. It affects tumor necrosis factor (TNF- α) and C-reactive protein. The body's response system coexists with intracellular structural disorders, which is important in their development. Transcription factors stimulate the expression of genes related to oxidative stress in the small intestine.

It is known that the development of oxidative stress is observed during stress. This is accompanied by an increase in free radicals, anion radicals, an increase in the activity of monooxygenases and NO-synthase, disruption of the respiratory chain of mitochondria and changes in the concentration of NADH. Antioxidant activity decreases and pro-oxidant activity increases, which is associated with an imbalance in the regulation of NO synthases and their ratio index.

The ability of propyl gallate and sulfasalazine to limit oxidative stress not only in the body of rats, but also in the tissues of the small intestine under conditions of oxidative stress indicates the possibility of using modulators of the NF- κ B and Nrf2 signaling pathways to prevent complications in the small intestine (Mukvich et al., 2022; Ryabushko et al., 2023).

In juvenile arthritis, gene polymorphism (changes in the nucleotide sequence) is observed, which is associated with disorders of innate and adaptive immune reactions. This, in turn, changes the functioning of the intracellular components of the JAK signaling systems, which ensure the activation of the ligand-dependent JAK-STAT pathway and the family of cysteine proteases – caspases. Intracellular signaling pathways mediate the activation of caspases, central regulators of genes involved in the control of inflammatory processes and immune functions. The same complex also includes the activation pathways of NF- κ B, which is regulated through kinases in the composition of multimolecular complexes.

The NF- κ B (nuclear factor kappa-B activated in B cells) signaling pathway acts as a key intracellular regulator involved in the onset and development of immunoinflammatory diseases. Its activation involves intracellular factors, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins IL-1 β and IL-6, as well as matrix metalloproteinases. Activation of NF- κ B promotes cell proliferation and increases the expression of markers of the inflammatory response, in particular adhesion molecules (ICAM), and also stimulates the activity of fibroblasts and fibroblast-like synoviocytes, which support the pathological process. This is accompanied by a decrease in apoptosis and increased invasiveness of cells, which contributes to the progression of the inflammatory lesion.

Stimulation of the aberrant Hedgehog signaling pathway is associated with the development of various malignancies, including gliomas. Naringenin exhibits an antitumor effect, in particular due to its influence on signaling pathways, modulation of fibroblast activity and reduction of expression of glioma tumor cells (Sargazi et al., 2021).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key signaling system involved in tumor growth. This is why

anticancer drugs and immunotherapy should affect this signaling system (Niu et al., 2022).

Now a new system of bioregulators – gas signaling molecules – is being identified. These include nitrogen oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, and the signaling role of sulfur dioxide and reactive oxygen species, in particular hydrogen peroxide, is discussed (Sukmansky, 2019).

Nitric oxide affects the activity of NO-synthase: neuronal (type I), inducible (type II) and endothelial (type III). It can alter the functioning of hemoglobin, myoglobin, cytochrome c oxidase and cytochrome P450. The substrate for the formation of NO is L-arginine and its derivatives (Sukmansky & Reutov, 2016).

Carbon oxide is formed as a result of heme catabolism under the action of heme oxygenase: inducible and constitutive. The substrates are heme in hemoglobin and other heme-containing proteins. Hydrogen sulfide is synthesized from L-cysteine and D-cysteine with the participation of the enzymes cystathionine- β -synthase, cystathionine- γ -lyase, 3-mercaptopyruvate-sulfurtransferase in interaction with cysteine amine transferase. D-cysteine can be metabolized with the participation of D-amine oxidase.

Polysulfides are synthesized with the participation of 3-mercaptopyruvate-sulfurtransferase in the presence of 3-mercaptopyruvate, which is formed from L-cysteine or D-cysteine. Sulfur dioxide is produced by enzymes involved in sulfur metabolism, including cysteine dioxygenase, sulfite oxidase, and thiosulfate reductase. Indirectly, transaminases such as aspartate aminotransferase and glutamate-oxoacetate-transaminase can participate in the synthesis through the exchange of sulfur-containing metabolites. The main substrates for the synthesis of polysulfides and sulfur dioxide are L-cysteine and derivatives of sulfur-containing amino acids. The substrates for synthesis are L-cysteine (Sukmansky & Reutov, 2016; Sukmansky, 2017).

Summarizing the role of gas signaling systems in the physiology and pharmacology of humans and mammals, it should be emphasized that they have a neuroprotective effect and contribute to the search for methods of eliminating memory disorders. Gaseous signaling systems dilate blood vessels, inhibit platelet aggregation and thrombus formation, and inhibit the development of atherosclerosis and hypertension. They have a pronounced effect on the protective function of leukocytes and the regulation of inflammatory processes.

Since synthesis enzymes are present in many organs and systems, gas signal molecules are involved in the pathogenesis of organs of the respiratory, digestive, nervous, reproductive and other systems. Their influence

on the development of neoplasms is significant, but less pronounced (Sukmansky, 2017).

Data from the literature indicate that gas signal systems are a general biological system of bioregulators inherent in all living organisms. Determining their role may be useful for the discovery of new signaling pathways and their use in applied, medical and related fields. Studying the functions of gas signaling systems in the pathogenesis of pathological processes increases the possibilities of treatment and prevention of diseases through the use of gas signaling systems, their donors, precursors and inhibitors. The substrate for these systems is sulfur-containing amino acids, most often L-cysteine.

Polysulfides are synthesized from hydrogen sulfide, while sulfur dioxide is a sulfite anhydride formed by the oxidation of H₂S. The end product of the oxidation of the latter is sulfate, which the intestinal microflora can reduce to hydrogen sulfide. In general, there is an H₂S cycle in the body.

The known signaling function of H₂S is to promote the induction of long-term potentiation in the hippocampus of rats through increased activity of NMDA receptors. Compared to NO, H₂S has a much higher solubility. The molecular structure of H₂S is similar to H₂O, but unlike water, it does not pass through water channels and is able to overcome the lipid bilayer of cell membranes. Hydrogen sulfide, like other sulfur-containing compounds, is a toxic gas, its toxicity is 5 times higher than that of CO.

Endogenous H₂S in the body of humans and animals is synthesized from sulfur-containing amino acids, primarily L-cysteine and its oxidized form, cystine. With the participation of D-amino acid oxidase, H₂S acts as a neuro-modulator and exhibits a powerful neuroprotective effect. H₂S contributes to the induction of long-term potentiation in the hippocampus as a result of activation of glutamate receptors. This effect is associated with Ca²⁺ channels and plays an important role in memory and learning processes. Impaired production of H₂S is observed in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Inhalation of H₂S can inhibit blood disorders by penetrating the blood-brain barrier and reduce the development of cerebral edema. The cardiovascular system is an important target for H₂S. The site of vasorelaxant action of H₂S is the blockade of calcium (Ca²⁺) channels and the increase of NO production by the endothelium. The mechanism of the vasodilatory action of H₂S is complex and is associated with the formation of nitroso-myoads, the opening of potassium channels, the reduction of ATP content, the inhibition of metabolism, the regulation of angiogenesis, and other processes.

Platelets, as part of vessel walls, produce H₂S. There are data on the positive effect of H₂S in lung diseases – it

inhibits acute hypertoxicity. H₂S is important in the kidneys and urinary tract. Enzymes of H₂S synthesis were also found in the liver. H₂S is used in sanatorium-resort conditions, in particular for sulphide baths. Sulfur oxide (SO₂), as a gas signaling system, is a toxic gas and a known environmental pollutant. When inhaled, it can cause coughing. SO₂ dissolves well in water, in the blood plasma it can be transformed into sulfate and sulfide derivatives. Like NO and H₂S, SO₂ can improve blood pressure, alter heart rhythm, and participate in inflammatory responses. Endogenous SO₂ is synthesized in many organs and tissues. Metabolic effects of H₂S include regulation of renin content, inhibition of angiotensin-converting enzyme, stimulation of angiogenesis, and inhibition of atherosclerosis. In interaction with NO and SO₂, H₂S acts protectively on the myocardium. In experimental atherosclerosis, lipid metabolism and SO₂ synthesis were disturbed. SO₂ is also involved in the pathogenesis of neurological disorders. The optimal function of polysulfides and H₂S extends to many body systems, best studied in the nervous system. It was established that tri- and tetrasulfides cause a signal entry of Ca²⁺ into the cells of the nervous and cardiovascular systems. Polysulfides are a typical form of bound sulfur in the redox regulation system. The bound sulfur H₂S is incorporated into proteins as persulfide or polysulfide. The mechanism of increased calcium entry by polysulfides is related to the activation of TRPA1 receptors in gastocytes and can be inhibited by their effective inhibitors. Polysulfides perform a neuro- and cardio-protective function. They increase the permeability of endothelium and albumin. Donors of polysulfides can reduce the content of serotonin, and most importantly, have a neurotropic and cardiotropic effect (Sukmansky & Reutov, 2016).

Hydrogen peroxide and other reactive oxygen species can be formed in many types of cells during phagocytosis in neutrophils, monocytes, and macrophages, as well as in the process of stimulation and proliferation of bone marrow cells, lymphocytes, astrocytes, neurons, fibroblasts, and endothelial cells. In various pathological conditions, these processes can either be intensified or inhibited. Disturbance of the balance between oxidants and antioxidants in the response of cells in tumor formation, autoimmune, allergic and proinflammatory diseases, intoxications, vascular and liver diseases was noted.

Reactive forms of oxygen generated in the process of cell stimulation can affect the cells that produce them. In normal and pathological conditions, human and animal cells can be exposed to hydrogen peroxide. Given that cytokines and NO are required for reactivation, the

effects of nitric oxide on H_2O_2 and NO levels were investigated. The level of interleukin- 1β and the total output of nitrates – the end products of NO conversion – were found to be approximately 10^4 micromoles 24 hours after stimulation, and the increase in NO was about two-fold. Thus, hydrogen peroxide is one of the products of metabolism in organs and tissues and participates in intracellular signaling, performing the function of a signaling molecule in immune cells (Kulahava et al., 2007).

Glioma is one of the most dangerous tumors. Despite the use of antitumor therapy, it was considered appropriate to find a drug that affects the Hedgehog signaling pathway. Naringenin has antiproliferative and antitumor effects. It is known to have antitumor, antiproliferative and antihypertensive activity, and affects S6 and $\beta 3$ fibroblasts. It affects the migration of S6 cells. The drug Naringenin has a significant toxic effect, affects S6 cells and causes apoptosis. It is considered appropriate to use Naringenin in the glioblastoma treatment scheme (Sargazi et al., 2021).

Traditionally in China, a decoction of the Jiao-Tai-Wan plant is used. As it was established, the decoction affects signaling pathways and has an immunocorrective effect. This tool improves the increased expression of macrophages, lowers the level of IL- 1β , IL-6, TNF- α , P6S2, VE6P. The obtained data indicate the antitumor effect of the decoction (You et al., 2023).

Chinese plant Pai Nong Sang has long been used to treat colitis and colorectal cancer. This plant has an anti-inflammatory and immunostimulating effect. In addition, its extract affects Wnt signaling pathways. Thanks to the immunomodulatory effect, the drug restores the content of interleukins, improves it tumor necrosis factor and the state of the gut microbiome (Yang et al., 2014).

In recent years, considerable attention has been paid to the possibility of the effect of plant components or phytopreparations in general on cell signaling pathways. The most famous studies in this direction were conducted using herbal remedies of traditional Chinese medicine. These agents have been found to contain active substances, including phosphatidylinositol-3 protein kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt), which can affect signaling pathway substrates such as the transcription factor FOXO3, glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), and caspase-9. This explains the neuroprotective effect of plant active substances and provides grounds for including them in complex pharmacotherapy of Alzheimer's and Parkinson's disease (Long et al., 2021).

The neuroprotective activity of the combined herbal preparation, which includes extracts, was established on

the model of scopolamine disturbance of the activity of the nervous system *Gastrodia elata* Blume, *Polygala tenuifolia* Willd., *Desert Cistanche* And, *Rehmannia glutinosa*, *Acorus gramineus* Aiton та *Turmeric is long* L. This herbal preparation can model dopaminergic synapses and apoptosis of hippocampal signaling pathways. It is recommended to include this phyto remedial agent in the treatment of Alzheimer's disease (Huang et al., 2022).

Due to the fact that the mechanism of neuroinflammation may be involved in neurodegenerative diseases, the effect of a plant extract of 32 components on the NF- κ B signaling pathway was established, which leads to a decrease in inflammatory processes in the nervous system (Bai et al., 2021). Parkinson's disease is treated with the inclusion of phyto remedies obtained from China and India and can affect topominergic neurons, and can affect signaling pathways such as PI3K, NF- κ B, AMPK (Yin et al., 2021). Traditional herbal preparations are prescribed to patients with increased excitability, as well as symptoms of depression, which is associated with the effect on such signaling pathways as AKT1, IL-6, TNF, PTGS2, JUN, CASP3, MAPK8, PPAR γ , NOS3 (Pan et al., 2022). Treatment of depression with plant extracts is associated with effects on the level of pro-inflammatory cytokines and the GABA-ergic system and signaling pathways of GAD-1, VGAT and others (Zhang et al., 2021). To a large extent, the positive effect of Chinese herbal preparations on the CNS is associated with a decrease in neurotoxicity and oxidative stress due to the influence on the PI3K/Akt/Nrf2 and TLR4/NF- κ B signaling pathways, which is accompanied by a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines IL- 1β , IL-6, TNF- α and the activation of antioxidant mechanisms. Reduction of neurotoxicity and oxidative stress is also associated with the effects of Chinese plant extracts on JAK2/STAT3 signaling pathways (Lv et al., 2021).

Chinese plant extracts help prevent and treat stroke by affecting PI3K/Akt signaling pathways (Liu et al., 2022). A possible effect in the prevention of stroke cases is carried out through JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, Notch, Nrf2 signaling pathways (Li et al., 2022). There are references to recommendations to include extracts of Chinese plants in the treatment regimen of atherosclerosis, especially in the presence of *Salvia miltiorrhiza* (Yang et al., 2023). In experiments on rats with a simulated myocardial infarction, the protective properties of a decoction of Chinese plants, a normalizing effect on protein kinase activity and indicators of oxidative stress, as well as an effect on signaling pathways were established (Yu et al., 2023).

Extracts of Chinese plants are used in the treatment of diseases of the digestive organs. Their effectiveness

in the treatment of ulcerative colitis is unknown. At the same time, the active substances affect such signaling pathways as PI3K/AKT, NF- κ B, JAK/STAT, MAPK and Notch (Zheng et al., 2022). The plant extract is prescribed for various inflammatory diseases, including the digestive tract due to its influence on the JAK/STAT signaling pathways (Chen et al., 2022). Saponins contained in extracts of medicinal plants can have an antitumor effect in different localization of tumors (Zhu et al., 2023). Extracts of Chinese plants are recommended for use in inflammatory liver diseases, which is associated with receptor influence and action on NLRP3 signaling pathways, effective in liver diseases (M.-x. Pan et al., 2021). Plant extracts are effective in tissue damage by srotadriamycin. Their effect is also related to CAMKK2/AMPK signaling pathways (Zhang et al., 2023). Include extracts of Chinese plants in the complex treatment of pancreatic cancer. At the same time, the impact on JAK-STAT, NF- κ B, MAPK, PI3K-AKT signaling pathways is noted (M. Li et al., 2022). Herbal preparations were also used to treat obstructive lung diseases. Their effect is related to the effect on protein kinase, TNF and MPKA signaling pathway (J. Li et al., 2021). Chinese herbal preparations were also tested in case of fibrotic kidney disease. Their effectiveness is related to the impact on the MAPK, PI3K-AKT, and TNF signaling pathways. Decoctions of Chinese herbal medicines are also recommended for chronic bronchitis. Their effectiveness is confirmed by the effect on TNF, MARK, PI3K-AKT signaling pathways (Yuan et al., 2020).

The effectiveness of Chinese plant extracts in bronchitis is realized due to JAK-STAT signaling pathways (Ding et al., 2025). Due to the ability of phytopreparations to reduce oxidative stress-induced damage, these drugs are recommended for exposure to exogenous toxins associated with the Nrf2 signaling factor (Molaei et al., 2021). By affecting the epidermal growth factor, phytotherapies are prescribed in the complex treatment of lung cancer, while they affect the EGFR-tyrosine kinase (Lee et al., 2021). Phytopharmacological agents have been successfully included in the pharmacotherapy of lung cancer by targeting apoptosis, micro RNA, the BRCA-1 gene, the P53 protein, the P13K/Akt/mTOR signaling pathway, the Notch signaling pathway, the Hedgehog/Gli-1 signaling pathway, poly-ADP ribose polymerase inhibitors, and

MAPK inhibitors (Singh et al., 2021). An extract from the plant Qi-Qin-hu-chang is recommended for the treatment of colorectal cancer (Wu et al., 2023).

Chinese medicine agents are used to treat hepatitis B by targeting signaling pathways such as JAK/STAT, PI3K/Akt, NF- κ B, MAPK (Zheng, Qi, et al., 2024). An extract from Chinese plants is prescribed in the presence of androgenetic alopecia (Jinjin et al., 2022). Extract from Chinese plants is very useful for non-alcoholic liver diseases. At the same time, the signaling pathways of NAFLD, PPAR, AMPK, and NF- κ B are taken into account (X. Zhang et al., 2024). especially alkaloids are useful in Chinese plants for the treatment of acute kidney diseases. It is alkaloids that activate the Nrf2/HO-1 signaling pathway (Rui et al., 2022).

It is considered appropriate to include herbal preparations of Chinese medicine for the treatment of chronic inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease (S. Yuan et al., 2022). Gastric cancer therapy may include an herbal preparation from *Rabdosia rubescens*, affecting signaling pathways of TNF- α , TGF- β , and androgen receptor (Gao et al., 2023).

Means of Chinese medicine have significant anti-inflammatory activity, which is the basis for the creation of new drugs. In addition, they have a neuroregenerative effect, inhibiting inflammation and oxidative stress. This allows them to be included in pulmonary fibrosis treatment regimens by influencing TGF- β signaling pathways (Z. Wu et al., 2022).

More and more herbal anticancer agents are being created. Special importance is given to polyphenols. They affect atherosclerosis and key signaling pathways (Jenča et al., 2024). For spinal injuries, it is recommended to take an extract from Chinese plants, which improve metabolism in the surrounding tissues and affect the signaling pathways of mTOR, SCI, MITOR (Y. Ding & Chen, 2022). Antioxidant herbal preparations are recommended to be included in treatment regimens for liver fibrosis due to their effect on the β -catenin signaling pathway (Cheng et al., 2023).

Thus, various signaling pathways not only ensure the vital activity of organs and systems, but also play an important role in the mechanisms of development of pathological processes, the influence of which determines the targeted effect of modern drugs.

BIBLIOGRAPHY

- Сгорова О. В., Максимюк О. П. P2X-рецептори як новітня перспективна фармакологічна мішень для лікування розладів центральної нервової системи. *Physiological journal/fiziologichnyi zhurnal*. 2024. Т. 70, № 3. С. 79–87.
- Зміст спонтанної синаптичної активності та характеристик кальцієвих сигналів у культивованих нейронах дорсального рогу спинного мозку щурів за умови короткочасної гіперглікемії / М. С. Шипшина та ін. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 21.
- Настенко А. О., Веселовський М. С. Механізми довготривалої потенціації в нейронах гіпокампа. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67, № 6. С. 74–83.

Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 6. С. 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Сигнальний шлях Hedgehog: від механізмів трансдукції до пошуку протипухлинних засобів / Н. І. Шарикіна та ін. *Pharmacology and drug toxicology*. 2019. Т. 13, № 3. С. 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Сигнальний шлях Wnt за пухлинного росту, можливості фармакологічної корекції / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 2. DOI: 10.33250/14.02.083.

Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина II) / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 19–26.

Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway / Z. Bai et al. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 84. P. 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.

Kamenshchuk A., Belenichev I., Oksenysh V., Kamysnyi O. Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. 2024. Apr 13. 14(4). 477. DOI: 10.3390/biom14040477.

Belenichev I., Popazova O., Bukhtiarova N., Savchenko D., Oksenysh V., Kamysnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. (2024) Apr 23. 13(5). 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

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

A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway / Y. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 117323. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117323.

A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae)* – *Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression / H.-T. Pan et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, № 1. P. 413–425. DOI: 10.1080/07853890.2022.2031268.

A new therapeutic trend: natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway / X. Liu et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 22. P. 7963. DOI: 10.3390/molecules27227963.

Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers / M. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.796300.

Beamer E., Conte G., Engel T. ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain research bulletin*. 2019. Vol. 151. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.

Berntson G. G., Khalsa S. S. Neural circuits of interoception. *Trends in neurosciences*. 2021. Vol. 44, № 1. P. 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.

CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells / I. Gordienko et al. *Experimental oncology*. 2017. Vol. 39, № 4. P. 291–298.

Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways / H. Yuan et al. *Genes & diseases*. 2020. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.001.

Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer’s disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway / Q. Huang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.817213.

Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway / X.-r. Ding et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2025. Vol. 341. P. 119336. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119336.

Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: the mechanisms of signal pathway regulation / S. Zheng et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 20. P. e39176. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.

Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations / S. Zheng et al. *The american journal of chinese medicine*. 2022. P. 1–18. DOI: 10.1142/s0192415x22500756.

Chorny S. A., Parkhomenko Y. M. Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*. 2008. Vol. 80, № 5. P. 76–84.

Ding Y., Chen Q. MTOR pathway: a potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 145. P. 112430. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112430.

Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: a review / M. Zhu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159985.

Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway / Y. Zhang et al. *Chinese journal of natural medicines*. 2023. Vol. 21, № 5. P. 371–382. DOI: 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.

Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer / V. Singh et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021. Vol. 139. P. 111584. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111584.

Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds / D. Jinjin et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. P. 115320. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115320.

Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/ β -catenin signaling pathway / C. Cheng et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. Vol. 311. P. 116445. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116445.

Gao S., Tan H., Li D. Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2023. DOI: 10.1111/jcmm.17841.

Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease / M.-x. Pan et al. *Journal of integrative medicine*. 2021. DOI: 10.1016/j.joim.2021.07.004.

Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews neuroscience*. 2015. Vol. 16, № 6. P. 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.

Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress / Z. Lv et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00488-1.

Herbal therapies for cancer treatment: a review of phytotherapeutic efficacy / A. Jenča et al. *Biologics: targets and therapy*. 2024. Vol. 18. P. 229–255. DOI: 10.2147/btt.s484068.

Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways / N. Goldstein et al. *Cell metabolism*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.

Inflammatory bowel disease: an overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment / S. Yuan et al. *Chinese medicine*. 2022. Vol. 17, № 1. DOI: 10.1186/s13020-022-00633-4.

Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression / H. Zhang et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00519-x.

Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease / X. Zhang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. P. 117828. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117828.

Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway / Y. Tang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. Vol. 324. P. 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.

Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway / Y. You et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.

Linggu Zhuhan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction / S. Yu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1074837.

Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*. 2021. Vol. 373, № 6559. DOI: 10.1126/science.abg7285.

Maliha S. T., Fatemi R., Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular biology reports*. 2024. Vol. 51, № 1. P. 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.

Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review) / H. Lee et al. *Oncology letters*. 2021. Vol. 22, № 3. DOI: 10.3892/ol.2021.12907.

Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: a possible role of hedgehog signaling pathway / M.L. Sargazi et al. *Molecular biology reports*. 2021. Vol. 48, № 9. P. 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.

Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway / E. Molaei et al. *Food science & nutrition*. 2021. Vol. 9, № 6. P. 3362–3384. DOI: 10.1002/fsn3.2320.

Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease / A. Oswal et al. *Nature communications*. 2021. Vol. 12, № 1. DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.

P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease / X. Zhang et al. *Neural regeneration research*. 2021. Vol. 16, № 12. P. 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.

P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures / P. Pevarello et al. *Pharm pat anal*. 2017. Vol. 6, № 2. P. 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains / I. Ollà et al. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling / J.-Y. Chen et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.993862.

PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease / H.-Z. Long et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.648636.

Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis / O. M. Mukvich et al. *Cytology and genetics*. 2022. Vol. 56, № 3. P. 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: a comprehensive overview of experimental studies / X. Yang et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2014. Vol. 2014. P. 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide / T. A. Kulahava et al. *Cell and tissue biology*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification / Z. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 289. P. 115031. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115031.

Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: focus on mechanism and target analysis / Y. Rui et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 1–16. DOI: 10.1155/2022/2427802.

Shkryl V. M., Ganzha V. V., Lukyanetz E. A. Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2021. T. 67, № 2. C. 1–8.

Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials / Z. Niu et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, № 1. DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmansky O. Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the national academy of medical sciences of ukraine*. 2019. P. 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmansky O. I., Reutov V. P. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016. Vol. 47, № 3. P. 30–58.

Sukmansky O. I. Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2017. Vol. 63, № 6. P. 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Tanshinone IIA: a Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis / C. Yang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1321880.

The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD / J. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning / T. Ozaki et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6, № 1. DOI: 10.1038/srep25893.

The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease / R. Yin et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–23. DOI: 10.1155/2021/9923331.

The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke / X.-H. Li et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 10. P. 3099. DOI: 10.3390/molecules27103099.

REFERENCES

Yehorova, O.V., & Maksymiuk, O.P. (2024). P2X receptors as a novel prominent pharmacological target for various cns disorders. *Physiological Journal/Fiziologichnyi Zhurnal*, 70(3), 79–87.

Shypshyna, M.S., Maslov, V.Yu., Veselovskyi, M.S., & Fedulova, S.A. (2019). Zmist spontannoi synaptychnoi aktyvnosti ta kharakterystyk kaltsiievkykh syhnaliv u kultyvovanykh neironakh dorsalnogo rohu spynnoho mozku shchuriv za umovy korotkochasnoi hiperhliemii [Changes in spontaneous synaptic activity and characteristics of calcium signaling in cultured neurons of the dorsal horn of the rat spinach brain under conditions of short-term hyperglycemia]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(3), 21 [in Ukrainian].

Nastenko, A.O., & Veselovskyi, M.S. (2021). Formation mechanisms of long-term potentiation in the hippocampus neurons. *Fiziol. zhurn*, 67(6), 74–83.

Riabushko, R.M., Riabushko, M.M., & Kostenko, V.O. (2023). Influence of NFκB and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidativenitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma after single prolonged stress. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 17(6), 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Sharykina, N.I., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., Maksiuta, S.V., & Bukhtiarova, T.A. (2019). Hedgehog signaling pathways: A view of transduction mechanisms to the release of antitumor agents. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13(3), 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Sharykina, N.I., Puskov, O.M., Khavych, O.O., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., & Bukhtiarova, T.A. (2020). The Wnt signaling pathway in tumor development, possibilities of pharmacological correction. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 14(2). DOI: 10.33250/14.02.083.

Sharykina, N.I., Mieshkova, N.O., Mishchenko, O.V., Khavych, O.O., Kudriavtseva, I.H., & Pendeliuk, S.I. (2014). Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part II). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 19–26.

Bai, Z., Liu, J., Mi, Y., Zhou, D., Chen, G., Liang, D., Li, N., & Hou, Y. (2021). Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF-κB Signaling pathway. *Phytomedicine*, 84, 153508. 10.1016/j.phymed.2021.153508.

Kamenshchuk, A. Belenichev, I., Oksenysh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. Apr 13. 14(4). 477. DOI: 10.3390/biom14040477.

Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants* (Basel). Apr 23. 13(5). 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

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

Wu, Y., Fang, Y., Li, Y., Au, R., Cheng, C., Li, W., Xu, F., Cui, Y., Zhu, L., & Shen, H. (2023). A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 117323. 10.1016/j.jep.2023.117323.

Pan, H.-T., Xi, Z.-Q., Wei, X.-Q., & Wang, K. (2022). A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae) – Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression. *Annals of Medicine*, 54(1), 413–425. 10.1080/07853890.2022.2031268.

Liu, X., Xiao, X., Han, X., Yao, L., & Lan, W. (2022). A new therapeutic trend: Natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway. *Molecules*, 27(22), 7963. 10.3390/molecules27227963.

Li, M., Tang, D., Yang, T., Qian, D., & Xu, R. (2022). Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.796300.

- Beamer, E., Conte, G., & Engel, T. (2019). ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain Research Bulletin*, 151, 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.
- Berntson, G.G., & Khalsa, S.S. (2021). Neural circuits of interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
- Gordiienko, I., Shlapatska, L., Kholodniuk, V.M., Kovalevska, L., Ivanivskaya, T.S., & Sidorenko, S.P. (2017). CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Experimental Oncology*, 39(4), 291–298.
- Yuan, H., Wu, X., Wang, X., & Yuan, C. (2020). Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways. *Genes & Diseases*. 10.1016/j.gendis.2020.06.001.
- Huang, Q., Zhang, C., Qu, S., Dong, S., Ma, Q., Hao, Y., Liu, Z., Wang, S., Zhao, H., & Shi, Y. (2022). Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer's disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.817213.
- Ding, X.-r., Zheng, R.-f., Kaderyea, K., Han, Y.-l., Wang, S.-b., Xu, L., Zeng, X., Su, W.-l., Wu, L.-h., & Xing, J.-g. (2025). Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 341, 119336. 10.1016/j.jep.2025.119336.
- Zheng, S., Qi, W., Xue, T., Zao, X., Xie, J., Zhang, P., Li, X., Ye, Y., & Liu, A. (2024). Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: The mechanisms of signal pathway regulation. *Heliyon*, 10(20), Article e39176. 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.
- Zheng, S., Xue, T., Wang, B., Guo, H., & Liu, Q. (2022). Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations. *The American Journal of Chinese Medicine*, 1–18. 10.1142/s0192415x22500756.
- Chorny, S.A., & Parkhomenko, Y.M. (2008). Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*, 80(5), 76–84.
- Ding, Y., & Chen, Q. (2022). MTOR pathway: A potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112430. 10.1016/j.biopha.2021.112430.
- Zhu, M., Sun, Y., Bai, H., Wang, Y., Yang, B., Wang, Q., & Kuang, H. (2023). Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1159985.
- Zhang, Y., Zeng, M., Li, B., Zhang, B., Cao, B., Wu, Y., Ye, S., Xu, R., Zheng, X., & Feng, W. (2023). Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(5), 371–382. 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.
- Singh, V., Kumar, K., Purohit, D., Verma, R., Pandey, P., Bhatia, S., Malik, V., Mittal, V., Rahman, M.H., Albadrani, G.M., Arafah, M.W., El-Demerdash, F.M., Akhtar, M.F., Saleem, A., Kamel, M., Najda, A., Abdel-Daim, M.M., & Kaushik, D. (2021). Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111584. 10.1016/j.biopha.2021.111584.
- Jinjin, D., Zhiming, Z., Xianrong, X., & Xiwu, Z. (2022). Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 115320. 10.1016/j.jep.2022.115320.
- Cheng, C., Wang, Q., Huang, Y., Xue, Q., Wang, Y., Wu, P., Liao, F., & Miao, C. (2023). Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116445. 10.1016/j.jep.2023.116445.
- Gao, S., Tan, H., & Li, D. (2023). Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF- α /androgen receptor/TGF- β signalling pathway axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 10.1111/jcmm.17841.
- Pan, M.-x., Zheng, C.-y., Deng, Y.-j., Tang, K.-r., Nie, H., Xie, J.-q., Liu, D.-d., Tu, G.-f., Yang, Q.-h., & Zhang, Y.-p. (2021). Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Integrative Medicine*. 10.1016/j.joim.2021.07.004.
- Heppner, F.L., Ransohoff, R.M., & Becher, B. (2015). Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.
- Lv, Z., Shen, J., Gao, X., Ruan, Y., Ling, J., Sun, R., Dai, J., Fan, H., Cheng, X., & Cao, P. (2021). Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Jenča, A., Mills, D., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., Karimi Forood, A. M., Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare-Zardini, H., & Ebrahimifard, M. (2024). Herbal therapies for cancer treatment: A review of phytotherapeutic efficacy. *Biologics: Targets and Therapy*, Volume 18, 229–255. 10.2147/btt.s484068.
- Goldstein, N., McKnight, A.D., Carty, J.R.E., Arnold, M., Betley, J.N., & Alhadeff, A.L. (2021). Hypothalamic detection of macro-nutrients via multiple gut-brain pathways. *Cell Metabolism*, 33(3), 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Yuan, S., Wang, Q., Li, J., Xue, J.-C., Li, Y., Meng, H., Hou, X.-T., Nan, J.-X., & Zhang, Q.-G. (2022). Inflammatory bowel disease: An overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment. *Chinese Medicine*, 17(1). 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Zhang, H., Xue, X., Pan, J., Song, X., Chang, X., Mao, Q., Lu, Y., Zhao, H., Wang, Y., Chi, X., Wang, S., & Ma, K. (2021). Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Zhang, X., Zhang, J., Zhou, Z., Xiong, P., Cheng, L., Ma, J., Wen, Y., Shen, T., He, X., Wang, L., Zhang, Y., & Xiao, C. (2024). Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 117828. 10.1016/j.jep.2024.117828.

Tang, Y., Gao, Y., Nie, K., Wang, H., Chen, S., Su, H., Huang, W., & Dong, H. (2024). Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.

You, Y., Chen, X., Chen, X., Li, H., Zhou, R., Zhou, J., Chen, M., Peng, B., Ji, S., Kwan, H. Y., Zou, L., Yu, J., Liu, Y., Wu, Y., & Zhao, X. (2023). Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.

Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., Chen, J., Yang, J., Hao, X., Liu, Z., Zhong, J., Yang, H., Chen, X., Min, X., & Chen, J. (2023). Linggui Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 103389/fphar.2023.1074837.

Luo, L. (2021). Architectures of neuronal circuits. *Science*, 373(6559). DOI: 10.1126/science.abg7285.

Maliha, S.T., Fatemi, R., & Araf, Y. (2024). COVID-19 and the brain: Understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.

Lee, H., Meng, M., Liu, Y., Su, T., & Kwan, H. (2021). Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncology Letters*, 22(3). 10.3892/ol.2021.12907.

Sargazi, M.L., Juybari, K.B., Tarzi, M.E., Amirkhosravi, A., Nematollahi, M.H., Mirzamohammadi, S., Mehrbani, M., Mehrabani, M., & Mehrabani, M. (2021). Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: A possible role of hedgehog signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 48(9), 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.

Molaei, E., Molaei, A., Abedi, F., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2021). Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3362–3384. 10.1002/fsn3.2320.

Oswal, A., Cao, C., Yeh, H., Neumann, J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, C., Wang, Q., Zrinzo, L., Foltyniec, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P., & Litvak, V. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(1). DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.

Zhang, X., Wang, J., Gao, Z., Zhang, N., Dou, X., Shi, D., & Xie, M. (2021). P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 16(12), 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.

Pevarello, P., Bovolenta, S., Tarroni, P., Za, L., Severi, E., Torino, D., & Vitalone, R. (2017). P2X7 antagonists for CNS indications: Recent patent disclosures. *Pharm Pat Anal*, 6(2), 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

Ollà, I., Santos-Galindo, M., Elorza, A., & Lucas, J. J. (2020). P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Chen, J.-Y., Xiao-Yun Tian, Wei, S.-S., Yang, Y.-J., Deng, S., Jiao, C.-J., Wang, C.-J., Chu, K.-D., Ma, X.-Q., & Xu, W. (2022). Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 103389/fphar.2022.993862.

Long, H.-Z., Cheng, Y., Zhou, Z.-W., Luo, H.-Y., Wen, D.-D., & Gao, L.-C. (2021). PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 103389/fphar.2021.648636.

Mukvich, O.M., Telegeev, G.D., Matskevych, A.M., & Gilfanova, A.M. (2022). Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis. *Cytology and Genetics*, 56(3), 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Yang, X., Xiong, X., Wang, H., & Wang, J. (2014). Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: A comprehensive overview of experimental studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Kulahava, T.A., Semenкова, G.N., Kvacheva, Z.B., & Cherenkevich, S.N. (2007). Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen

. *Cell and Tissue Biology*, 1(1), 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Wu, Z., Jia, M., Zhao, W., Huang, X., Yang, X., Chen, D., Qiaolongbatu, X., Li, X., Wu, J., Qian, F., Lou, Y., & Fan, G. (2022). Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification. *Journal of Ethnopharmacology*, 289, 115031. 10.1016/j.jep.2022.115031.

Rui, Y., Li, S., Luan, F., Li, D., Liu, R., & Zeng, N. (2022). Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: Focus on mechanism and target analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–16. 10.1155/2022/2427802.

Shkryl, V.M., Ganzha, V.V., & Lukyanetz, E.A. (2021). Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(2), 1–8.

Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmanskyy, O. (2019). Gaseous signaling molecules (GSM): Evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmanskyy, O.I., & Reutov, V.P. (2016). Gasotransmitters: Physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 47(3), 30–58.

Sukmanskyy, O.I. (2017). Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(6), 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Yang, C., Mu, Y., Li, S., Zhang, Y., Liu, X., & Li, J. (2023). Tanshinone IIA: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1321880.

Li, J., Zhao, P., Tian, Y., Li, K., Zhang, L., Guan, Q., Mei, X., & Qin, Y. (2021). The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.709702.

Ozaki, T., Muramatsu, R., Sasai, M., Yamamoto, M., Kubota, Y., Fujinaka, T., Yoshimine, T., & Yamashita, T. (2016). The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Scientific Reports*, 6(1). DOI: 10.1038/srep25893.

Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., Mei, X., & Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–23. 10.1155/2021/9923331.

Li, X.-H., Yin, F.-T., Zhou, X.-H., Zhang, A.-H., Sun, H., Yan, G.-L., & Wang, X.-J. (2022). The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke. *Molecules*, 27(10), 3099. 10.3390/molecules27103099.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of interest: none.

Gorchakova N.O. – data collection and analysis, article writing, critical review, final approval of the article;

Harnyk T.P. – concept and design of the work, article revision, critical review;

Belenichev I.F. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Hnatiuk V.V. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Shumeiko O.V. – data collection and analysis, annotations, participation in article writing;

Klymenko O.V. – data collection and analysis, summary, participation in article writing;

Gorova E.V. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Romanova K.B. – data collection and analysis, summary, participation in article writing.

Email address for correspondence: gorchakovan1941@gmail.com

Appendix to the article Translation into Ukrainian

УДК 612.8.04:615.015(082)

Надія ГОРЧАКОВА

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

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський проспект, 37, м. Київ, Україна, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Валерія ГНАТЮК

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

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Олена ШУМЕЙКО

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

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klymenkoole75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», віце-президент, вул. Червонопільська, 2в, м. Київ, Україна, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Катерина РОМАНОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з променевою діагностикою та променевою терапією, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гарник Т., Бєленічев І., Гнатюк В., Шумейко О., Клименко О., Горова Е., Романова К. (2025) Сигнальні шляхи в механізмах дії лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 22–37, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ В МЕХАНІЗМАХ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, що обробляють і передають сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі. Вони забезпечують координацію функцій клітин і тканин, впливають на регуляцію метаболізму, ріст і диференціацію клітин. Багато препаратів, які діють на нервову, серцево-судинну й інші системи організму, реалізують свій вплив через сигнальні шляхи, роблячи їх ключовими об'єктами фармакологічного впливу.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і реалізації механізму дії лікарських засобів.

Матеріал і методи. Аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначення показників, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження. Наведені літературні дані щодо найбільш відомих сигнальних систем, їх участь у фармакодинаміці неврологічних, серцево-судинних та онкологічних засобів. Перераховані патофізіологічні фактори, які впливають на моделювання патологічних станів і порушення передачі сигналу. Указані лікарські засоби, які пропонують призначати, з метою корекції факторів транспортування сигналів у шляхах нервової, серцево-судинної та інших систем.

Висновок. Наведені дані літератури підтверджують значення сигнальних шляхів для пояснення біохімічних і патофізіологічних порушень в умовах захворювань і напрям впливу лікарських засобів з поясненням механізму їх дії.

Ключові слова: сигнальні шляхи, внутрішньоклітинна сигналізація, нейротоксичність, окислювальний стрес, фітотерапія, таргетна терапія.

Nadiya GORCHAKOVA

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

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteyskyi ave., 37 Kyiv, Ukraine, 03057, (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Igor BELENICHEV

Doctor of Biology and Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Valeriia HNATIUK

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

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Olena SHUMEIKO

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

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Olena KLYMENKO

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

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, All-Ukrainian public organization “Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine”, Vice-President, Chervonopylska str., 2V, Kyiv, Ukraine, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Kateryna ROMANOVA

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiological Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

To cite this article: Gorchakova N., Harnyk T., Belenichev I., Hnatiuk V., Shumeiko O., Klymenko O., Gorova E., Romanova K. (2025). Syhnalni shliakhy v mekhanizmax dii likarskykh zasobiv [Signaling pathways in the mechanisms of drug action]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 21–37, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

SIGNALING PATHWAYS IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION

Actuality. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms that process and transmit signals in response to environmental changes. They coordinate cellular and tissue functions, regulate metabolism, and influence cell growth and differentiation. Many drugs targeting the nervous, cardiovascular, and other systems exert their effects through signaling pathways, making them key pharmacological targets.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in modeling pathological conditions and in the mechanisms of drug action.

Research methods. Literature data on signaling pathways in pathological conditions and drug mechanisms were analyzed using sources from Scopus, Google Scholar, and other databases. Indicators confirming drug effects on signaling pathways and their capacity to correct signal transmission disturbances were also identified.

Research results. Well-known signaling systems and their involvement in the pharmacodynamics of neurological, cardiovascular, and oncological drugs were summarized. Pathophysiological factors influencing pathological condition modeling and signal transmission disruptions were outlined. Drugs recommended for correcting signal transport disturbances in the nervous, cardiovascular, and other systems were indicated.

Conclusions. Current literature emphasizes the importance of signaling pathways in explaining biochemical and pathophysiological disturbances and highlights their role as pharmacological targets.

Key words: signaling pathways, intracellular signaling, neurotoxicity, oxidative stress, phytotherapy, targeted therapy.

Вступ. Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги, які передають сигнали щодо біохімічних і патофізіологічних змін в організмі при патологічному стані та під впливом лікарських засобів. Розуміння механізму передачі сигналів допомагає цілеспрямовано проводити фармакотерапію. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, за допомогою яких клітина отримує, обробляє та передає сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі й регулюючи життєво важливі процеси, такі як ріст, розвиток, метаболізм та імунна відповідь. Ці шляхи є основою для нормального функціонування клітин і тканин, а їх порушення може призвести до розвитку різних захворювань.

Первинна сигнальна система сприймає сигнали за допомогою органів чуття з навколишнього середовища. Сигнальні системи в органах і системах можуть включати цитокіни, активні групи ферментів, рецептори, іонні канали та переносники. У нервовій системі патогенетичним фактором захворювань можуть бути порушення тіамін-залежних процесів. Тіамін-дифосфат є коферментом кількох ферментів вуглеводного обміну, пошкодження функцій яких призводить до оксидативного стресу. Антагоністи тіаміну через мітохондрії можуть нерцепторно викликати апоптоз, у процесі активації якого важливу роль відіграє білок p53 (Chornyy, Parkhomenko, 2008).

Друга сигнальна система сприяє формуванню умовно-рефлекторних зв'язків, є регулятором мислення та мови й полегшує комунікацію між людьми, впливаючи на їхні відповіді.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і механізму дії лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження. Провести аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначити показники, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що довготривала пам'ять залежить від розвитку довготривалої сигнальної передачі, яку вперше виявлено в нейронах кроликів. Цей процес пов'язаний з активністю глутамінергічних сигналів і збільшенням синоптичного потенціалу. У цьому механізмі беруть участь кора мозку та мозочок, а також сигнальні системи, пов'язані з їх активацією (Настенко, Веселовський, 2021). При хронічному лімфолейкозі лігація CD180-рецепторів викликає зміни в сигнальних шляхах В-лімфоцитів у 80% випадків, що супроводжується активацією Akt або

p38 MAPK або одночасною активацією обох кіназ (Gordiienko et al., 2017).

Одним із останніх відкритих є P2X-рецептор, який належить до пуринових рецепторів і присутній як у нейронах, так і в гліальних клітинах різних ділянок мозку. Він відіграє значну роль у нормальному функціонуванні головного мозку (Pevarello et al., 2017).

Особливий ефект мають препарати, які впливають на P2X-рецептори при запальних захворюваннях. Рецептори P2X різних родин мають свої особливості. Так, P2X4-рецептор має високу чутливість до аденозинтрифосфату порівняно з P2X7, і тому більшу ефективність при розладах мозку. Після проведення досліджень підкреслена особливість значення пуринергічних рецепторів, особливо P2X7 і P2X4, як перспективних лікарських засобів для лікування розладів ЦНС (Єгорова, Максимюк, 2024).

Відмічений внесок у лікування нейрозапальних і нейродегенеративних процесів, у тому числі ішемічного пошкодження мозку. Лікування P2X4-рецепторів за допомогою АТР, TNF, АТР проявляє нейропротекторний вплив (Ozaki et al., 2016).

Значну роль ці рецептори можуть мати при розробці лікування епілепсії. Під час нападу епілепсії підвищується рівень позаклітинного АТФ. Застосування антагоністів P2X7-рецепторів зменшує судомний напад. Після нападу зменшується вплив P2X7 і P2X4, тому, їх можна вважати мішенями протиепілептичної терапії (Beamer et al., 2019).

Показано, що вивільнення АТФ індукується вірусним COVID-19. Ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (ACE2), що належить до металопротеаз, сприяє взаємодії вірусу COVID-19 із клітинами організму. АТФ властива висока експресія на легеневих альвеолярних епітеліальних клітинах та ентероцитах тонкої кишки, а також він є у гліальних клітинах і нейронах мозку й мікроглії. Остання має високий рівень експресії, як і макрофаги до P2X-рецепторів, зокрема P2X7-рецептору, що призводить до вираження прозапальних ефектів при підвищеному вмісті АТФ. Саме інгібування P2X7 може стати мішенню для пригнічення COVID-19 і сприяти контролю розповсюдження захворювання (Maliha et al., 2024).

Особлива увага приділяється пуринергічним рецепторам при лікуванні хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гентінгтона, розсіяного склерозу та бічного аміотрофічного склерозу. Критичне значення при хворобі Альцгеймера мають P2X7-рецептори. Значне значення має рівень АТФ та амілоїдних утворень. Зараз відмічають, що саме P2X7-рецептори мають критичне значення в розвитку хвороби Альцгеймера. Існують суперечливі дані щодо впливу цих

рецепторів на активність α -секретази. Саме блокада P2X7-рецепторів зменшує погіршення пам'яті хворих і запобігає загибелі нейрональних клітин під дією β -амілоїдного білка (Heppner et al., 2015).

При хворобі Паркінсона 6-гідроксидопамін збільшує вивільнення АТФ і його подальше перетворення в аденозин у позаклітинному просторі через підвищення експресії нуклеотидаз у клітинах SH-SY5Y. Сигнальні шляхи в нервовій системі можуть переривати блокаду йонних каналів. Модельне пошкодження кальцієвих каналів у дорсальних нейронах спинного мозку щурів, яке призводило до переривання блокади кальцієвого потоку шляхом виклику штучної короточасної гіперглікемії в культивованих нейронах дорсального відділу спинного мозку щурів, визначило потенціал післясинаптичного струму SH-SY5Y нейробластами людини.

Відомо, що інгібування P2X7-рецепторів має нейропротективну та нейрорегенеративну дію. При цьому активуються модифікації нейроглії та виділення цитокінів. Надмірна експресія P2X4-рецепторів підвищує регуляцію IL-6 і посилює допамін-індуковану дофамінергічну активність (Zhang et al., 2021).

У хворобі Гантінгтона мають значення P2X-рецептори, особливо P2X7-рецептори. При цій хворобі відмічається підвищення експресії цих рецепторів; найбільше зростання експресії в стріатумі померлих людей, де виявлено зміни цього рецептора (Ollà et al., 2020).

Бічний аміотрофічний склероз пов'язують з експресією P2X7-рецепторів. У щурів з гіперглікемією блокада кальцієвого струму в нейронах дорсального рогу спинного мозку призводила до зменшення сигналів, пов'язаних з утилізацією рівня глюкози (Шипшина та ін., 2019).

Зважаючи на участь сигнальних шляхів, у Китаї запропоновано традиційний препарат *Jiao-Tai-Wan*. Його активний компонент, берберин, впливає на білкові комплекси. Завдяки цьому відбувається експресія генів, змінюється сигналізація обміну глюкози та реалізується імуномодулююча дія, що покращує обмін глюкози та стан пацієнтів із діабетом (Tang et al., 2024).

Відомо, що для лікування різних типів деменції призначають антагоніст NMDA-рецепторів мемантин, включаючи також хворобу Альцгеймера. В експериментах на щурах встановлено, що мемантин впливає на пам'ять, що стало основою для вивчення його впливу на кальцієві сигнали. Надмірна стимуляція NMDA-рецепторів А-типу спричиняє інтенсивне надходження іонів кальцію в клітину й може призвести до глутаматної ексайтотоксичності. Анта-

гоніст NMDA-рецепторів мемантин, блокуючи ці рецептори, зменшував вхід іонів кальцію, впливаючи на сигналізацію кальцію в нейронах. Антагоніст NMDA-рецепторів мемантин також захищав нейронні культури гіпокампу від перевантаження кальцієм, що спричинено бета-амілоїдом. Мемантин, крім того, достовірно блокує кальцієві канали, пригнічуючи сигналізацію (Shkryl et al., 2021). Нервова система отримує сигнали з периферії та імпульси до вісцеральної системи. Сигнальні шляхи забезпечують гомеостаз, фізичний статус, поведінку та свідомість, поділ дій на свідомі й несвідомі (Berntson, Khalsa, 2021). Впливаючи на кальцій у гіпокампі, можна змінити сигнальні системи, що коригують діяльність органів і систем. Завдяки сигнальним шляхам підтримується активність органів травного каналу, зокрема жовчного міхура (Goldstein et al., 2021). Зв'язок здійснюють нейрони гіпоталамуса. У цьому беруть участь AgRP-нейрони.

Разом із тим сучасна наука звертає увагу на аферентні сигнали та сигнальні шляхи, що пов'язані із системою рецепторів, які розташовані у внутрішніх органах. Саме ідентифікація низхідних і висхідних сигнальних шляхів дає змогу визначати функціонування організму (Berntson, Khalsa, 2021). Функція сигнальних шляхів установлена завдяки фізіологам, патофізіологам, ендокринологам і медикам. Але у виявленні їхньої будови брали участь також математики та фізики. Установлено різницю в структурі та функції блокування сигналів периферичної нервової системи й внутрішніх органів (Luo, 2021). Сигнальні шляхи при психічних захворюваннях досліджували також психіатри та неврологи. Сигнальні шляхи при хворобі Паркінсона досліджували за допомогою магнітної осцилографії, що давало вивчати зв'язок між моторною зоною та субталамічними ядрами (Oswal та ін., 2021). Вивчення транскрипції мітогенних сигналів стало основою для створення протипухлинних засобів цілеспрямованої дії. Перші протипухлинні засоби спрямовані на дезрегуляцію сигнальної трансдукції при пухлинному рості як прояві неконтрольованої проліферації. Це дало змогу розпочати розроблення протипухлинної терапії з урахуванням ключових особливостей:

- 1) автономність сигналів росту;
- 2) відхилення від дії гальмувальних сигналів росту;
- 3) пригнічення апоптозу;
- 4) необмежений потенціал реплікації;
- 5) спотворений ангиогенез;
- 6) схильність до ішемії та метастазування.

Виявилось можливим знаходити сигнальні шляхи, важливі для пухлин, але не критичні для

нормального функціонування організму, каскади передачі сигналів, вплив на які став основою для створення препаратів, які діють на молекулярні мішені – окремі ланки патогенетичного ланцюга неопластичного процесу. Для більшості протипухлинних засобів є свої конкретні мішені. Препарати цілеспрямованої дії (таргетної терапії) були отримані з метою впливати на ріст пухлин за особливим станом з урахуванням стану сигнальної трансдукції, пов'язаної з:

- 1) розпізнаванням і зв'язуванням сигнального фактора росту;
- 2) інтерналізацією – потпарлянням сигналу в клітину;
- 3) проникненням сигналів у ядро клітини й активацією транскрипційних факторів специфічних генів, які реагують на сигнальні команди щодо проліферації, диференціювання, репарації та апоптозу.

Трансмісія сигналів здійснюється за допомогою протеїнів; можливі реакції при цьому – фосфорилювання й дефосфорилювання. Провідне місце серед регуляторних факторів посідає сімейство рецепторів епідермального фактора росту (EGF-R, EFR/EGFR) – універсальний рецептор, який призводить до стимуляції росту багатьох типів клітин. Фактори росту ендотелію здійснюють свої ефекти за участю мембранного рецептора, який належить до родини ErbB – універсальних рецепторів, що стимулюють багато типів тканин. Сімейство EGFR включає, крім самого рецептора, також Tof (α -регулін), маринозв'язуючий EGF, подібний фактор росту, β -церулін, епірегулін і гурегулін. Усі члени сімейства мають спільні структурні риси. Один або декілька EGFR здійснюють свої ефекти за допомогою мембранного рецептора ErbB, який належить до родини, що включає чотири підрозділи рецепторів, які можуть одночасно активуватися:

- 1) ген людського фактору росту;
- 2) людський гомеоонкоген вірусу еритробластами птахів (v-erbB);
- 3) геном, уперше виділений із клітин нейробластами щурів.

Розшифрована структура мембранного рецептора містить великий трансмембранний глікопротеїн з молекулярною масою приблизно 170 000 Дальтон. Продукт одного з онкогенів – ліганд, що зв'язується з рецептором, має дві цистеїнові ділянки, які стабілізують вторинну структуру домену, а також два глобулярні домени, багаті на гліцин, відповідальні за розпізнавання специфічних лігандів. Біла трансмембранної спіралі мембранних рецепторів розташований мембранний регуляторний фер-

мент клітини – АТФ-зв'язана ділянка регуляторного субдомена. Цей фермент фосфорилує різні клітинні субдомени. У регуляторних фрагментах містяться залишки треоніну та серину, які можуть фосфорилуватися внутрішньоклітинними протеїнами, включаючи протеїнкіназу С та інші мітохондріальні ферменти. В с-клітинній ділянці молекули BrfR виявлено 4–5 залишків треоніну, які автофосфорилуються внутрішньоклітинною кіназою. Саме ці фрагменти активують ефектори або адаптори білка, які забезпечують передачу регуляторних сигналів. Дослідження регуляторних сигналів не тільки сприяє вивченню сигнальних шляхів і впливу на них різних лікарських засобів, а й допомагає створювати препарати, у тому числі протипухлинні таргетні, які мають обґрунтовані мішені (Шарикіна та ін., 2014).

Існує група традиційних цитостатиків і їх комбінацій, що впливають на біотехнологічні процеси в пухлинних клітинах на геномному рівні. Зараз ведеться пошук таргетних (молекулярно спрямованих) препаратів, здатних впливати на передачу патологічних мітогенних сигналів і на геном. Ці дослідження пов'язані з вивченням сигнальних шляхів тріадних і злоякісно змінених пухлин, зокрема сигнального шляху, який передає інформацію ембріональним клітинам і необхідний для диференціації, – сигнального шляху Hedgehog. Показано роль сигнального шляху Hedgehog у впливі на злоякісні клітини медулоплас-томи, раку передміхурової залози, легенів і вилочкової залози, що викликало інтерес до цієї сигнальної системи як мішені для пошуку підходів у лікуванні раку. Ген Hedgehog ідентифікований під час дослідження генів плодової мушки. Оскільки ембріон мав зубці, що нагадували їжака, його назвали Hedgehog. Основні компоненти сигнального шляху включають ліганд Sonic Hedgehog, рецептор – рецептороподібний семиспиральний трансмембранний білок, який належить до G-білків, і фактори транскрипції. Існує три основні фактори транскрипції, один із яких асоційований із глюкозою.

Ключовим для трансдукції сигналу є білок Smo, функція якого інгібується за відсутності SHH – трансмембранного білка Patched. У разі зв'язування з ним SHH інгібування знімається, що дає Smo змогу сигналізувати активніше. Загалом активована сигналізація Hh шляху з передачею мітогенних сигналів проявляється в гіперекспресії основних ланок передачі мітогенних сигналів за пухлинного росту, що зумовлює пошук засобів лікування хворих на злоякісні новоутворення. Зараз визначено більше ніж 200 сполук, які можуть впливати на цей сигнальний шлях як антагоністи (Шарикіна, Пуськов та ін., 2020).

Останніми десятиріччями широко вивчається система внутрішньоклітинної сигналізації: від взаємодії з ліганд-рецептором до трансляції та посттрансляційних процесів. Саме порушення регуляції цих шляхів є основою низки патологічних станів людини, у тому числі злоякісних новоутворень. Онкофармакологічні дослідження присвячені дисфункції головних сигнальних шляхів, які беруть участь у контролі клітинної проліферації, диференціації, міграції, дефегуляції клітин та апоптозу: ErbB, EGFR, каскад трансдукції Hedgehog, Wnt, TGF- β , HFS тощо.

Механізм дії таргетних препаратів визначається з урахуванням установаження взаємодії сигнальних шляхів. Зараз показано, що похідні гіпозоліну за протипухлинною дією не поступаються, а іноді перевищують активність світового стандарту при недрібноклітинному раку легенів – ерлотинібі, похідного хіназоліну таргетного типу. Нові сполуки, як і попередні препарати, здатні блокувати каскад продукції EGF (епідермальний фактор росту) на рівні його рецептора – EGFR.

Дослідження сигналізації Hedgehog (Hh) дало змогу отримати сполуки, що на рівні каскаду Smo блокують сигнали, не поступаючись дії сполуки-стандарту Cyclopamine. Сигнальний шлях Wnt також контролює багато клітинних процесів; дисфункція цього шляху пов'язана з широким спектром патологій людини, зокрема розвитком і прогресуванням злоякісних пухлин, таких як рак легенів, товстої кишки, медулобластоми, мультиформні гліобластоми. Назва каскаду Wnt походить від поєднання назви гена Wingless (Wg) у плодової мушки *Drosophila* та Int-1 у миші – скорочено Wnt.

Для передачі сигналів Wnt всередину клітини Wnt-ліганд зв'язується з відповідним рецептором чи групою рецепторів – Frizzled (Fz). Білки Fz становлять велику групу рецепторів, пов'язаних із G-білком (GPCR). Крім Fz-рецепторів, на поверхні клітин розташовані й інші білки, здатні зв'язуватися з білком Wnt, серед них – родина рецепторів LRP, що здійснюють передачу Wnt сигналу всередину клітини. До Wnt зв'язуються також антагоністи й агоністи, що стимулюють або пригнічують Wnt-сигналізацію. Зараз відомі три сигнальні каскади, що активуються сигналами Wnt: канонічний (β -катиніновий) шлях і два неканонічні шляхи, до яких належать Wnt/ Ca^{2+} сигнальний шлях і шлях клітинної поляризації PCP.

Канонічний шлях Wnt задіяний у широкому спектрі патологічних процесів, регуляції проліферації та диференціації, а також підтримці популяції стовбурових клітин. Порушення активності канонічного Wnt-сигнального шляху спостерігається при бага-

тьох онкологічних захворюваннях. Ключовими учасниками канонічного Wnt/ β -катинінового каскаду є протоонкопротеїни, що беруть участь у β -катиніновій сигналізації. За відсутності активного сигналу концентрація β -катиніну в ядрі та цитоплазмі залишається низькою завдяки спеціальному білковому комплексу деструкції, який включає білки Axin, APC та GSK-3 β (гілікогенсинтаз-кіназу 3 β). У складі деструкційного комплексу β -катинін фосфорилується з такою деградацією. Коли клітина отримує сигнал Wnt-ліганд, він зв'язує сигнальний рецептор Fz, що активує Dishevelled та інгібує деструктивний комплекс Axin, який у нормі контролює рівень β -катиніну в клітині. Зазначені відхилення Wnt-сигналізації при пухлинному рості стосуються й стовбурових пухлинних клітин. Орієнтуючись на сигнал Wnt, його патогенний шлях у разі злоякісних новоутворень дає можливість розробки таргетних підходів, що мають вирішальне значення для контролю росту злоякісних пухлин (Шарикіна, Пуськов та ін., 2020).

Тривалий оксидативний стрес може супроводжуватися не тільки психічними розладами, а й серйозними проблемами з фізичним здоров'ям: не лише появою метаболічного синдрому, а й розладами серцево-судинної та травної систем. Він впливає на фактор некрозу пухлин (TNF- α) і С-реактивний білок. Система відповіді організму співіснує з внутрішньоклітинними структурними розладами, що має значення в їхньому розвитку. Транскрипційні фактори стимулюють експресію генів, пов'язаних з оксидативним стресом у тонкій кишці.

Відомо, що при стресі спостерігається розвиток оксидативного стресу. Це супроводжується зростанням вільних радикалів, аніон-радикалів, збільшенням активності монооксигеназ і NO-синтази, порушенням роботи дихального ланцюга мітохондрій і змінами концентрації НАДН. Знижується антиоксидантна активність і підвищується прооксидантна активність, що пов'язано з дисбалансом у регуляції NO-синтаз та індексом їхнього співвідношення. Здатність пропілгалату й сульфасалазину обмежувати оксидативний стрес не тільки в організмі щурів, а й у тканинах тонкої кишки за умов оксидативного стресу свідчить про можливість використання модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B та Nrf2 для профілактики ускладнень у тонкій кишці (Mukovich та ін., 2022; Рябушко та ін., 2023).

При ювенільному артриті спостерігається поліморфізм генів (зміни нуклеотидної послідовності), що пов'язано з розладами вроджених та адаптивних імунних реакцій. Це, у свою чергу, змінює функціонування внутрішньоклітинних компонентів сигнальних систем JAK, які забезпечують активацію

ліганд-залежного шляху JAK-STAT та родини цистеїнових протеаз – каспаз. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи опосередковують активацію каспаз, центральних регуляторів генів, що беруть участь у контролі запальних процесів та імунних функцій. До цього ж комплексу належать і шляхи активації NF- κ B, що регулюється через кінази у складі мультимолекулярних комплексів.

Сигнальний шлях NF- κ B (ядерного фактора капта-В, активованого в В-клітинах) діє як ключовий внутрішньоклітинний регулятор, що бере участь у виникненні й розвитку імунзапальних хвороб. У процесі його активації задіюються внутрішньоклітинні фактори, такі як фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіни IL-1 β та IL-6, а також матричні металопротеїнази. Активація NF- κ B сприяє проліферації клітин і підвищує експресію маркерів запальної реакції, зокрема молекул адгезії (ICAM), а також стимулює активність фібробластів і фібробластоподібних сировіоцитів, що підтримують патологічний процес. Це супроводжується зниженням апоптозу й посиленням інвазивності клітин, що сприяє прогресуванню запального ураження. Стимуляція абераантного сигнального шляху Hedgehog пов'язана з розвитком різних злоякісних пухлин, включаючи гліоми. Нарингенін проявляє протипухлинний ефект, зокрема завдяки впливу на сигнальні шляхи, модулюванню активності фібробластів й зниженню експресії пухлинних клітин гліоми (Sargazi et al., 2021). Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є ключовою сигнальною системою, пов'язаною з ростом пухлини. Саме тому протипухлинні препарати й імунотерапія повинні впливати на цю сигнальну систему (Niu et al., 2022).

Нині виділяють нову систему біорегуляторів – газові сигнальні молекули. До них зараховують оксид азоту, монооксид вуглецю, сірководень, а також обговорюється сигнальна роль діоксиду сірки й активних форм кисню, зокрема пероксиду водню (Sukmansky, 2019). Оксид азоту впливає на активність NO-синтази: нейрональної (I тип), індукцибельної (II тип) та ендотеліальної (III тип). Він може змінювати функціонування гемоглобіну, міоглобіну, цитохром-с-оксидази й цитохрому P450. Субстратом для утворення NO є L-аргінін і його похідні (Sukmansky, Reutov, 2016). Оксид вуглецю утворюється внаслідок катаболізму гему під дією гемоксигенази: індукцибельної та конститутивної. Субстратами є гем у складі гемоглобіну й інших гемумісних білків. Сірководень синтезується з L-цистеїну та D-цистеїну за участю ферментів цистатионін- β -синтази, цистатионін- γ -ліази, 3-меркаптопіруват-сульфуртрансфери у взаємодії

з цистеїнамінтрансферазою. D-цистеїн може метаболізуватися за участі D-амінооксидази. Полісульфіди синтезуються за участі 3-меркаптопіруват-сульфур-трансферази в присутності 3-меркаптопірувату, який утворюється з L-цистеїну або D-цистеїну. Діоксид сірки утворюється за допомогою ферментів, що беруть участь у метаболізмі сірки, зокрема цистеїн-діоксигенази, сульфітоксидази й тіосульфатредуктази. Опосередковано в синтезі можуть брати участь трансамінази, такі як аспартатамінотрансфераза та глутамат-оксоацетат-трансаміназа, через обмін сірковмісними метаболітами. Основними субстратами для синтезу полісульфідів і діоксиду сірки є L-цистеїн і похідні сірковмісних амінокислот; субстратами для синтезу є L-цистеїн (Sukmansky & Reutov, 2016; Sukmansky, 2017).

Підсумовуючи роль газових сигнальних систем у фізіології та фармакології людини й ссавців, варто підкреслити, що вони здійснюють нейропротекторну дію та сприяють пошуку методів усунення порушень пам'яті. Газоподібні сигнальні системи розширюють судини, інгібують агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, а також гальмують розвиток атеросклерозу й артеріальної гіпертензії. Вони мають виражений вплив на захисну функцію лейкоцитів і регуляцію запальних процесів.

Оскільки ферменти синтезу присутні в багатьох органах і системах, газові сигнальні молекули беруть участь у патогенезі органів дихальної, травної, нервової, репродуктивної й інших систем. Їх вплив на розвиток новоутворень є істотним, проте менш вираженим (Sukmansky, 2017).

Дані літератури свідчать, що газові сигнальні системи є загальнобіологічною системою біорегуляторів, властивих усім живим організмам. Визначення їхньої ролі може бути корисним для виявлення нових сигнальних шляхів і їх використання в прикладних, медичних і суміжних галузях. Вивчення функцій газових сигнальних систем у патогенезі патологічних процесів підвищує можливості лікування захворювань і запобігання їм шляхом застосування газових сигнальних систем, їх донорів, попередників та інгібіторів. Субстратом для цих систем є сірковмісні амінокислоти, найчастіше L-цистеїн. Полісульфіди синтезуються із сірководню, тоді як діоксид сірки є ангідридом сульфиту, що утворюється при окисненні H_2S . Кінцевим продуктом окиснення останнього є сульфат, який мікрофлора кишечника може відновлювати до сірководню. Загалом в організмі існує цикл H_2S .

Відома сигнальна функція H_2S полягає в сприянні індукції довготривалої потенціації в гіпокампі

щурів через підвищення активності NMDA-рецепторів. Порівняно з NO, H_2S має значно вищу розчинність. Молекулярна будова H_2S подібна до H_2O , але, на відміну від води, він не проходить через водні канали й здатний долати ліпідний бішар клітинних мембран. Сірководень, подібно до інших сірковмісних сполук, є токсичним газом, його токсичність у 5 разів вища, ніж у CO.

Ендогенний H_2S в організмі людей і тварин синтезується із сірковмісних амінокислот, передусім L-цистеїну та його окисленої форми – цистину. За участі D-аміноацидоксидази H_2S є нейромодулятором і проявляє потужну нейропротекторну дію. H_2S сприяє індукції довготривалої потенціації в гіпокампі в результаті активації глутаматних рецепторів. Цей ефект пов'язаний із Ca^{2+} -каналами й відіграє важливу роль у процесах пам'яті та навчання. Порушення продукції H_2S спостерігається при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера й Паркінсона.

Інгаляції H_2S можуть гальмувати гематорозлади, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр і зменшувати розвиток набряку мозку. Серцево-судинна система є важливим об'єктом для H_2S . Місцем вазорелаксуючої дії H_2S є блокада кальцієвих (Ca^{2+}) каналів і підвищення продукції NO ендотелієм. Механізм вазодилатуючої дії H_2S складний і пов'язаний з утворенням нітрато-міоалдів, відкриттям калієвих каналів, зменшенням вмісту АТФ, гальмуванням метаболізму, регуляцією ангиогенезу й іншими процесами.

Тромбоцити, як частина стінок судин, продукують H_2S . Є дані про позитивний вплив H_2S при захворюваннях легень: він гальмує гостру гіпертоксичність. Важливе значення H_2S має в нирках і сечовивідних шляхах. Ферменти синтезу H_2S виявлені також у печінці. H_2S застосовують у санаторно-курортних умовах, зокрема для сульфідних ванн. Оксид сірки (SO_2), як газова сигнальна система, є токсичним газом, відомим забруднювачем довкілля. При вдиханні він може викликати кашель. SO_2 добре розчиняється у воді, у плазмі крові може перетворюватися на деривати сульфату й сульфиду. Подібно до NO та H_2S , SO_2 може покращувати кров'яний тиск, змінювати ритм серця та брати участь у запальних реакціях. Ендогенний SO_2 синтезується в багатьох органах і тканинах. Метаболічні ефекти H_2S включають регуляцію вмісту реніну, інгібування ангиотензин-перетворюючого ферменту, стимуляцію ангиогенезу й гальмування розвитку атеросклерозу. У взаємодії з NO та SO_2 H_2S діє протективно на міокард. При експериментальному атеросклерозі порушувався обмін ліпідів і синтез SO_2 . SO_2 залучений також у патогенезі

незі неврологічних розладів. Оптимальна функція полісульфідів і H_2S простягається на багато систем організму, найкраще вивчена в нервовій системі. Установлено, що три- і тетрасульфіди викликають сигнальний вхід Ca^{2+} у клітини нервової та серцево-судинної системи. Полісульфіди є типовою формою зв'язаної сірки в системі редокс-регуляції. Зв'язана сірка H_2S інкорпорується в білки як персульфід чи полісульфід. Механізм підвищення входу кальцію полісульфідами пов'язаний з активацією TRPA1-рецепторів у гастроцитах і може гальмуватися їхніми ефективними інгібіторами. Полісульфіди виконують нейро- й кардіопротективну функцію. Вони підвищують проникність ендотелію та альбуміну. Донори полісульфідів можуть знижувати вміст серотоніну, а головне, мають нейротропну й кардіотропну дію (Sukmansky, Reutov, 2016).

Пероксид водню й інші активні форми кисню можуть утворюватися в багатьох типах клітин під час фагоцитозу в нейтрофілах, моноцитах і макрофагах, а також у процесі стимуляції й проліферації клітин кісткового мозку, лімфоцитів, астроцитів, нейронів, фібробластів і клітин ендотелію. При різних патологічних станах ці процеси можуть або інтенсифікуватися або інгібуватися. Відмічено порушення балансу між оксидантами й антиоксидантами у відповідь клітин при пухлиноутворенні, аутоімунних, алергічних і прозапальних захворюваннях, інтоксикаціях, захворюваннях судин і печінки. Активні форми кисню, що генеруються в процесі стимуляції клітин, можуть впливати на продукуючі їх клітини. У нормі та при патології клітини людини й тварин можуть підлягати дії пероксиду водню. З огляду на те що для реактивації потрібні цитокіни й NO, досліджували вплив оксиду азоту на H_2O_2 та на рівень NO. Установлено, що рівень інтерлейкіну-1 β й сумарний вихід нітратів – кінцевих продуктів перетворення NO – через 24 години після стимуляції становить приблизно 10^4 мікромоль, а підвищення NO досягає близько двох разів. Таким чином, пероксид водню є одним із продуктів метаболізму в органах і тканинах і бере участь у внутрішньоклітинній сигналізації, виконуючи функцію сигнальної молекули в імунних клітинах (Kulahava та ін., 2007).

Гліома є однією з найнебезпечніших пухлин. Незважаючи на застосування протипухлинної терапії, уважалось доцільним знайти препарат, що впливає на сигнальний шлях Hedgehog. Нарингенін (Naringenin) володіє антипроліферативною та протипухлинною дією. Відомо, що він має протипухлинну, антипроліферативну й антигіпертензивну активність, впливає на S6 і $\beta 3$ фібробласти. Він

впливає на міграцію S6 клітин. Препарат Нарингенін має значний токсичний ефект, впливає на S6 клітини й викликає апоптоз. Уважають доцільним використовувати Нарингенін у схемі лікування гліобластоми (Sargazi та ін., 2021).

Традиційно в Китаї застосовують відвар рослини Jiao-Tai-Wan. Як установлено, відвар впливає на сигнальні шляхи та має імунорегулюючий ефект. Цей засіб поліпшує підвищену експресію макрофагів, знижує рівень IL-1 β , IL-6, TNF- α , P6S2, VE6P. Отримані дані свідчать про протипухлинну дію відвару (You et al., 2023). Китайську рослину Pai Nong Sang здавна застосовували для лікування колітів і колоректального раку. Ця рослина має протизапальну й імуностимулюючу дію. Крім того, її екстракт впливає на Wnt-сигнальні шляхи. Завдяки імунomodуючій дії препарат відновлює вміст інтерлейкінів, поліпшує фактор некрозу пухлин і стан мікробіому кишечника (Yang et al., 2014).

Останніми роками значна увага приділяється можливості впливу рослинних компонентів або фітопрепаратів загалом на сигнальні шляхи клітини. Найбільш відомі дослідження в цьому напрямі проведені з використанням рослинних засобів традиційної китайської медицини. З'ясовано, що ці засоби містять активні речовини, зокрема фосфатидилінозитол-3-протеїнкіназу (PI3K) та протеїнкіназу B (Akt), які можуть впливати на субстрати сигнальних шляхів, такі як транскрипційний фактор FOXO3, глікогенсинтазна кіназа-3 β (GSK-3 β) і каспаза-9. Це пояснює нейропротекторну дію активних речовин рослин і дає підстави включати їх у комплексну фармакотерапію хвороби Альцгеймера й Паркінсона (Long et al., 2021).

На моделі скополамінового порушення діяльності нервової системи встановлено нейропротекторну активність комбінованого фітопрепарату, що включає екстракти *Gastrodia elata* Blume, *Polygala tenuifolia* Willd., *Cistanche deserticola* Ma, *Rehmannia glutinosa*, *Acorus gramineus* Aiton і *Curcuma longa* L. Цей фітопрепарат може моделювати допамінергічні синапси й апоптоз сигнальних шляхів гіпокампу. Дається рекомендація включення цього фітозасобу в лікування хвороби Альцгеймера (Huang et al., 2022).

У зв'язку з тим що при нейродегенеративних захворюваннях може бути включений механізм нейрозапалення, установили вплив рослинного екстракту з 32 компонентів на сигнальний шлях NF- κ B, що зумовлює пониження запальних процесів у нервовій системі (Bai et al., 2021; Kamenshchuk et al., 2024; Belenichev et al., 2025). Хворобу Паркінсона

лікують із включенням фітозасобів, що отримані з Китаю та Індії й можуть впливати на топомінергічні нейрони й на такі сигнальні шляхи, як PI3K, NF-κB, AMPK (Yin et al., 2021). Традиційні фітопрепарати призначають хворим із підвищеною збудливістю, а також симптомами депресії, що пов'язано з впливом на такі сигнальні шляхи, як AKT1, IL-6, TNF, PTGS2, JUN, CASP3, MAPK8, PPARγ, NOS3 (Pan et al., 2022). Лікування депресії рослинними екстрактами пов'язано з впливом на рівень прозапальних цитокінів і ГАМК-ергічну систему та сигнальні шляхи GAD-1, VGAT тощо (Zhang et al., 2021). Значною мірою позитивна дія китайських фітопрепаратів на ЦНС пов'язана зі зменшенням нейротоксичності й оксидативного стресу у зв'язку з впливом на сигнальні шляхи PI3K/Akt/Nrf2 та TLR4/NF-κB, що супроводжується зниженням рівнів прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α й активацією антиоксидантних механізмів. Зменшення нейротоксичності й оксидативного стресу пов'язано також з впливом екстрактів китайських рослин на сигнальні шляхи JAK2/STAT3 (Lv et al., 2021).

Екстракти китайських рослин допомагають запобігати виникненню інсульту й лікувати його, впливаючи на сигнальні шляхи PI3K/Akt (Liu et al., 2022). Можливий вплив при запобіганні випадкам інсульту здійснюється через сигнальні шляхи JAK/STAT, NF-κB, MAPK, Notch, Nrf2 (Li et al., 2022). Є посилення на рекомендації включати екстракти китайських рослин у схему лікування атеросклерозу, особливо при наявності *Salvia miltiorrhiza* (Yang et al., 2023). В експериментах на щурах зі змодельованим інфарктом міокарду встановлено протекторні властивості відвару з китайських рослин, нормалізуючий вплив на активність протеїнкінази та показники оксидативного стресу, а також вплив на сигнальні шляхи (Yu et al., 2023).

Екстракти китайських рослин застосовують при лікуванні захворювань органів травлення. Невідома їх ефективність при лікуванні виразкового коліту. При цьому діючі речовини впливають на такі сигнальні шляхи, як PI3K/AKT, NF-κB, JAK/STAT, MAPK і Notch (Zheng et al., 2022). Рослинні екстракти призначають при різних запальних захворюваннях, у тому числі травного каналу, завдяки впливу на сигнальні шляхи JAK/STAT (Chen et al., 2022). Сапоніни, що містяться в екстрактах лікарських рослин, можуть мати протипухлинну дію при різній локалізації пухлин (Zhu et al., 2023). Екстракти китайських рослин рекомендують включати при запальних захворюваннях печінки, що пов'язано з рецепторним впливом і дією на сигнальні шляхи NLRP3, ефек-

тивні при хворобах печінки (М.-х. Pan et al., 2021). Рослинні екстракти ефективні при ураженні тканин шротадріаміцином. Їхній ефект також пов'язаний із сигнальними шляхами SAMKK2/AMPK (Zhang et al., 2023). Включають екстракти китайських рослин у комплексне лікування раку підшлункової залози. При цьому зазначається вплив на сигнальні шляхи JAK-STAT, NF-κB, MAPK, PI3K-AKT (M. Li et al., 2022). Рослинні препарати також застосовували для лікування обструктивних захворювань легенів. Їх ефект пов'язаний з впливом на протеїнкіназу, сигнальний шлях TNF та МРКА (J. Li et al., 2021). При фіброзному захворюванні нирок також випробовували китайські фітопрепарати. Їх ефективність пов'язана з впливом на сигнальний шлях MAPK, PI3K-AKT, TNF. При хронічних бронхітах рекомендують відвари китайських фітопрепаратів. Їх ефективність стверджується впливом на сигнальні шляхи TNF, MAPK, PI3K-AKT (Yuan et al., 2020).

Ефективність китайських рослинних екстрактів при бронхітах реалізується завдяки сигнальним шляхам JAK-STAT (Ding et al., 2025). Через здатність фітопрепаратів зменшувати оксидативні пошкодження, викликані стресом, рекомендують ці препарати при впливі екзогенних токсинів, пов'язаних із сигнальним фактором Nrf2 (Molaei et al., 2021). Завдяки впливу на епідермальний фактор росту, фітозасоби призначають у комплексному лікуванні раку легенів, при цьому вони впливають на EGFR-тирозинкіназу (Lee et al., 2021). Фітофармакологічні агенти з успіхом включають у фармакотерапію раку легенів з урахуванням цілеспрямованого впливу на апоптоз, micro RNA, ген BRCA-1, білок P53, сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR, сигнальний шлях Notch, сигнальний шлях Hedgehog/Gli-1, інгібітори poly-ADP ribose polymerase й інгібітори MAPK (Singh et al., 2021). Для лікування колоректального раку рекомендують витяг із рослини Qi-Qin-hu-chang (Wu et al., 2023).

Засоби китайської медицини застосовують для лікування гепатиту В, звертаючи увагу на сигнальні шляхи, такі як JAK/STAT, PI3K/Akt, NF-κB, MAPK (Zheng, Qi, et al., 2024). Витяг із китайських рослин призначають при наявності андрогенної алопеції (Jinjin et al., 2022). Він є дуже корисним при неалкогольних захворюваннях печінки. При цьому беруться до уваги сигнальні шляхи NAFLD, PPAR, AMPK, NF-κB (Zhang et al., 2024). Особливо корисними в китайських рослинах для лікування гострих захворювань нирок є алкалоїди. Саме вони активують сигнальний шлях Nrf2/HO-1 (Rui et al., 2022).

Уважається доцільним включати рослинні препа-

рати китайської медицини для лікування хронічних запальних захворювань кишечника, у тому числі при хворобі Крона (S. Yuan et al., 2022). Терапія раку шлунка може включати рослинний препарат із *Rabdosia rubescens*, впливаючи на сигнальні шляхи TNF- α , TGF- β , рецептор андрогену (Gao et al., 2023).

Засоби китайської медицини володіють значною протизапальною активністю, що є підставою для створення нових ліків. Крім того, вони мають нейрорегенеративну дію, гальмуючи запалення й оксидативний стрес. Це дає змогу включати їх у схеми лікування фіброзу легенів, впливаючи на сигнальні шляхи TGF- β (Wu et al., 2022).

Усе більше створюється протипухлинних засобів рослинного походження. Особливе значення при цьому

надають поліфенолам. Вони впливають на атеросклероз і ключові сигнальні шляхи (Jenča et al., 2024). При травмах хребта рекомендують приймати витяг із китайських рослин, які поліпшують обмін у навколишніх тканинах і впливають на сигнальні шляхи mTOR, SCI, MITOR (Ding & Chen, 2022). Антиоксидантні рослинні препарати рекомендують включати в схеми лікування при фіброзі печінки завдяки впливу на сигнальний шлях β -катенін (Cheng et al., 2023).

Висновки. Таким чином, різноманітні сигнальні шляхи не тільки забезпечують життєдіяльність органів і систем, а і відіграють важливу роль у механізмах розвитку патологічних процесів, вплив на які обумовлює таргетну дію сучасних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- Сгорова О. В., Максимюк О. П. P2X-рецептори як новітня перспективна фармакологічна мішень для лікування розладів центральної нервової системи. *Physiological journal/fiziologichnyi zhurnal*. 2024. Т. 70, № 3. С. 79–87.
- Зміст спонтанної синаптичної активності та характеристик кальцієвих сигналів у культивованих нейронах дорсального рогу спинного мозку щурів за умов короткочасної гіперглікемії / М. С. Шипшина та ін. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 21.
- Настенко А. О., Веселовський М. С. Механізми довготривалої потенціації в нейронах гіпокампа. *Фізіол. журн.* 2021. Т. 67, № 6. С. 74–83.
- Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 6. С. 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.
- Сигнальний шлях Hedgehog: від механізмів трансдукції до пошуку протипухлинних засобів / Н. І. Шарикіна та ін. *Pharmacology and drug toxicology*. 2019. Т. 13, № 3. С. 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.
- Сигнальний шлях Wnt за пухлинного росту, можливості фармакологічної корекції / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 2. DOI: 10.33250/14.02.083.
- Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина II) / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 19–26.
- Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway / Z. Bai et al. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 84. P. 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.
- Kamenshchuk A., Belenichev I., Oksenysh V., Kamysnyy O. Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. 2024. Apr 13. № 14(4). P. 477. DOI: 10.3390/biom14040477
- Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenysh V., Kamysnyy O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. (2024) Apr 23. № 13(5). P. 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.
- Belenichev I., Ryzhenko V., Popazova O., Bukhtiyarova N., Gorchakova N., Oksenysh V., Kamysnyy O. Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. (2024) Jul 3. № 17(7). P. 877. DOI: 10.3390/ph17070877.
- A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway / Y. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 117323. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117323.
- A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae)* – *Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression / H.-T. Pan et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, № 1. P. 413–425. DOI: 10.1080/07853890.2022.2031268.
- A new therapeutic trend: natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway / X. Liu et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 22. P. 7963. DOI: 10.3390/molecules27227963.
- Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers / M. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.796300.
- Beamer E., Conte G., Engel T. ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain research bulletin*. 2019. Vol. 151. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.
- Berntson G. G., Khalsa S. S. Neural circuits of interoception. *Trends in neurosciences*. 2021. Vol. 44, № 1. P. 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
- CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells / I. Gordiienko et al. *Experimental oncology*. 2017. Vol. 39, № 4. P. 291–298.
- Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways / H. Yuan et al. *Genes & diseases*. 2020. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.001.

- Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer's disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway / Q. Huang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.817213.
- Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway / X.-r. Ding et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2025. Vol. 341. P. 119336. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119336.
- Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: the mechanisms of signal pathway regulation / S. Zheng et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 20. P. e39176. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.
- Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations / S. Zheng et al. *The american journal of chinese medicine*. 2022. P. 1–18. DOI: 10.1142/s0192415x22500756.
- Chorny S. A., Parkhomenko Y. M. Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*. 2008. Vol. 80, № 5. P. 76–84.
- Ding Y., Chen Q. MTOR pathway: a potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 145. P. 112430. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112430.
- Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: a review / M. Zhu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159985.
- Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway / Y. Zhang et al. *Chinese journal of natural medicines*. 2023. Vol. 21, № 5. P. 371–382. DOI: 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.
- Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer / V. Singh et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021. Vol. 139. P. 111584. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111584.
- Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds / D. Jinjin et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. P. 115320. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115320.
- Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/ β -catenin signaling pathway / C. Cheng et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. Vol. 311. P. 116445. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116445.
- Gao S., Tan H., Li D. Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2023. DOI: 10.1111/jcmm.17841.
- Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease / M.-x. Pan et al. *Journal of integrative medicine*. 2021. DOI: 10.1016/j.joim.2021.07.004.
- Heppner F. L., Ransohoff R. M., Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews neuroscience*. 2015. Vol. 16, № 6. P. 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.
- Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress / Z. Lv et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Herbal therapies for cancer treatment: a review of phytotherapeutic efficacy / A. Jenča et al. *Biologics: targets and therapy*. 2024. Volume 18. P. 229–255. DOI: 10.2147/btt.s484068.
- Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways / N. Goldstein et al. *Cell metabolism*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Inflammatory bowel disease: an overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment / S. Yuan et al. *Chinese medicine*. 2022. Vol. 17, № 1. DOI: 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression / H. Zhang et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease / X. Zhang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. P. 117828. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117828.
- Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway / Y. Tang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. Vol. 324. P. 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.
- Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway / Y. You et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.
- Lingguai Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction / S. Yu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1074837.
- Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*. 2021. Vol. 373, № 6559. DOI: 10.1126/science.abg7285.
- Maliha S.T., Fatemi R., Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular biology reports*. 2024. Vol. 51, № 1. P. 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.
- Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review) / H. Lee et al. *Oncology letters*. 2021. Vol. 22, № 3. DOI: 10.3892/ol.2021.12907.
- Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: a possible role of hedgehog signaling pathway / M. L. Sargazi et al. *Molecular biology reports*. 2021. Vol. 48, № 9. P. 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.
- Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway / E. Molaei et al. *Food science & nutrition*. 2021. Vol. 9, № 6. P. 3362–3384. DOI: 10.1002/fsn3.2320.
- Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease / A. Oswal et al. *Nature communications*. 2021. Vol. 12, № 1. DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.
- P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease / X. Zhang et al. *Neural regeneration research*. 2021. Vol. 16, № 12. P. 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.
- P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures / P. Pevarello et al. *Pharm pat anal*. 2017. Vol. 6, № 2. P. 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains / I. Ollà et al. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling / J.-Y. Chen et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.993862.

PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease / H.-Z. Long et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.648636.

Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis / O. M. Mukvich et al. *Cytology and genetics*. 2022. Vol. 56, № 3. P. 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: a comprehensive overview of experimental studies / X. Yang et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2014. Vol. 2014. P. 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide / T. A. Kulahava et al. *Cell and tissue biology*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification / Z. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 289. P. 115031. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115031.

Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: focus on mechanism and target analysis / Y. Rui et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 1–16. DOI: 10.1155/2022/2427802.

Shkryl V.M., Ganzha V.V., Lukyanetz E.A. Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2021. T. 67, № 2. P. 1–8.

Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials / Z. Niu et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, № 1. DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmanskyy O. Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the national academy of medical sciences of ukraine*. 2019. P. 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmanskyy O. I., Reutov V. P. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016. Vol. 47, № 3. P. 30–58.

Sukmanskyy O. I. Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2017. Vol. 63, № 6. P. 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Tanshinone IIA: a Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis / C. Yang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1321880.

The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD / J. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning / T. Ozaki et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. № 1. DOI: 10.1038/srep25893.

The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease / R. Yin et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–23. DOI: 10.1155/2021/9923331.

The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke / X.-H. Li et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 10. P. 3099. DOI: 10.3390/molecules27103099.

REFERENCES

Yehorova, O.V., & Maksymiuk, O.P. (2024). P2X receptors as a novel prominent pharmacological target for various cns disorders. *Physiological Journal/Fiziologichnyi Zhurnal*, 70(3), 79–87.

Shypshyna, M.S., Maslov, V.Yu., Veselovskiy, M.S., & Fedulova, S.A. (2019). Zmist spontannoi synaptychnoi aktyvnosti ta kharakterystyk kaltsiievkykh syhnaliv u kultyvovanykh neironakh dorsalnogo rohu spynnoho mozku shchuriv za umovy korotkochasnoi hiperhliemii [Changes in spontaneous synaptic activity and characteristics of calcium signaling in cultured neurons of the dorsal horn of the rat spinach brain under conditions of short-term hyperglycemia]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(3), 21 [in Ukrainian].

Nastenko, A.O., & Veselovskiy, M.S. (2021). Formation mechanisms of long-term potentiation in the hippocampus neurons. *Fiziol. zhurn*, 67(6), 74–83.

Riabushko, R.M., Riabushko, M.M., & Kostenko, V.O. (2023). Influence of NF κ B and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidativenitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma after single prolonged stress. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 17(6), 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Sharykina, N.I., Radivoievykh, A.H., Munko, M.A., Maksiuta, S.V., & Bukhtiarova, T.A. (2019). Hedgehog signaling pathways: A view of transduction mechanisms to the release of antitumor agents. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13(3), 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Sharykina, N.I., Puskov, O.M., Khavych, O.O., Radivoievykh, A.H., Munko, M.A., & Bukhtiarova, T.A. (2020). The Wnt signaling pathway in tumor development, possibilities of pharmacological correction. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 14(2). DOI: 10.33250/14.02.083.

Sharykina, N.I., Mieshkova, N.O., Mishchenko, O.V., Khavych, O.O., Kudriavtseva, I.H., & Pendeliuk, S.I. (2014). Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part II). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 19–26.

Bai, Z., Liu, J., Mi, Y., Zhou, D., Chen, G., Liang, D., Li, N., & Hou, Y. (2021). Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway. *Phytomedicine*, 84, 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.

- Kamenshchik, A. Belenichev, I., Oksenysh, V., Kamysnyi, O. (2024). Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*, Apr 13. 14(4). 477. DOI: 10.3390/biom14040477.
- Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., Kamysnyi, O. (2024). Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants* (Basel). Apr 23. 13(5). 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.
- Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Gorchakova, N., Oksenysh, V., & Kamysnyi, O. (2024). Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals* (Basel). Jul 3. 17(7). 877. DOI: 10.3390/ph17070877.
- Wu, Y., Fang, Y., Li, Y., Au, R., Cheng, C., Li, W., Xu, F., Cui, Y., Zhu, L., & Shen, H. (2023). A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 117323. 10.1016/j.jep.2023.117323.
- Pan, H.-T., Xi, Z.-Q., Wei, X.-Q., & Wang, K. (2022). A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae) – Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression. *Annals of Medicine*, 54(1), 413–425. 10.1080/07853890.2022.2031268.
- Liu, X., Xiao, X., Han, X., Yao, L., & Lan, W. (2022). A new therapeutic trend: Natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway. *Molecules*, 27(22), 7963. 10.3390/molecules27227963.
- Li, M., Tang, D., Yang, T., Qian, D., & Xu, R. (2022). Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.796300.
- Beamer, E., Conte, G., & Engel, T. (2019). ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain Research Bulletin*, 151, 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.
- Berntson, G.G., & Khalsa, S.S. (2021). Neural circuits of interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
- Gordienko, I., Shlapatska, L., Kholodniuk, V.M., Kovalevska, L., Ivanivskaya, T.S., & Sidorenko, S.P. (2017). CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Experimental Oncology*, 39(4), 291–298.
- Yuan, H., Wu, X., Wang, X., & Yuan, C. (2020). Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways. *Genes & Diseases*. 10.1016/j.gen-dis.2020.06.001.
- Huang, Q., Zhang, C., Qu, S., Dong, S., Ma, Q., Hao, Y., Liu, Z., Wang, S., Zhao, H., & Shi, Y. (2022). Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer’s disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.817213.
- Ding, X.-r., Zheng, R.-f., Kaderya, K., Han, Y.-l., Wang, S.-b., Xu, L., Zeng, X., Su, W.-l., Wu, L.-h., & Xing, J.-g. (2025). Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 341, 119336. 10.1016/j.jep.2025.119336.
- Zheng, S., Qi, W., Xue, T., Zao, X., Xie, J., Zhang, P., Li, X., Ye, Y., & Liu, A. (2024). Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: The mechanisms of signal pathway regulation. *Heliyon*, 10(20), Article e39176. 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.
- Zheng, S., Xue, T., Wang, B., Guo, H., & Liu, Q. (2022). Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations. *The American Journal of Chinese Medicine*, 1–18. 10.1142/s0192415x22500756.
- Chorny, S.A., & Parkhomenko, Y.M. (2008). Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*, 80(5), 76–84.
- Ding, Y., & Chen, Q. (2022). MTOR pathway: A potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112430. 10.1016/j.biopha.2021.112430.
- Zhu, M., Sun, Y., Bai, H., Wang, Y., Yang, B., Wang, Q., & Kuang, H. (2023). Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1159985.
- Zhang, Y., Zeng, M., Li, B., Zhang, B., Cao, B., Wu, Y., Ye, S., Xu, R., Zheng, X., & Feng, W. (2023). Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(5), 371–382. 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.
- Singh, V., Kumar, K., Purohit, D., Verma, R., Pandey, P., Bhatia, S., Malik, V., Mittal, V., Rahman, M.H., Albadrani, G.M., Arafah, M.W., El-Demerdash, F.M., Akhtar, M.F., Saleem, A., Kamel, M., Najda, A., Abdel-Daim, M.M., & Kaushik, D. (2021). Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111584. 10.1016/j.biopha.2021.111584.
- Jinjin, D., Zhiming, Z., Xianrong, X., & Xiwu, Z. (2022). Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 115320. 10.1016/j.jep.2022.115320.
- Cheng, C., Wang, Q., Huang, Y., Xue, Q., Wang, Y., Wu, P., Liao, F., & Miao, C. (2023). Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson’s disease through Wnt-1/β-catenin signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116445. 10.1016/j.jep.2023.116445.
- Gao, S., Tan, H., & Li, D. (2023). Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 10.1111/jcmm.17841.
- Pan, M.-x., Zheng, C.-y., Deng, Y.-j., Tang, K.-r., Nie, H., Xie, J.-q., Liu, D.-d., Tu, G.-f., Yang, Q.-h., & Zhang, Y.-p. (2021). Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Integrative Medicine*. 10.1016/j.joim.2021.07.004.
- Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.

- lv, Z., Shen, J., Gao, X., Ruan, Y., Ling, J., Sun, R., Dai, J., Fan, H., Cheng, X., & Cao, P. (2021). Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Jenča, A., Mills, D., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., Karimi Forood, A. M., Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare-Zardini, H., & Ebrahimifar, M. (2024). Herbal therapies for cancer treatment: A review of phytotherapeutic efficacy. *Biologics: Targets and Therapy*, Volume 18, 229–255. 10.2147/btt.s484068.
- Goldstein, N., McKnight, A.D., Carty, J.R.E., Arnold, M., Betley, J.N., & Alhadeff, A.L. (2021). Hypothalamic detection of macro-nutrients via multiple gut-brain pathways. *Cell Metabolism*, 33(3), 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Yuan, S., Wang, Q., Li, J., Xue, J.-C., Li, Y., Meng, H., Hou, X.-T., Nan, J.-X., & Zhang, Q.-G. (2022). Inflammatory bowel disease: An overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment. *Chinese Medicine*, 17(1). 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Zhang, H., Xue, X., Pan, J., Song, X., Chang, X., Mao, Q., Lu, Y., Zhao, H., Wang, Y., Chi, X., Wang, S., & Ma, K. (2021). Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Zhang, X., Zhang, J., Zhou, Z., Xiong, P., Cheng, L., Ma, J., Wen, Y., Shen, T., He, X., Wang, L., Zhang, Y., & Xiao, C. (2024). Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 117828. 10.1016/j.jep.2024.117828.
- Tang, Y., Gao, Y., Nie, K., Wang, H., Chen, S., Su, H., Huang, W., & Dong, H. (2024). Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.
- You, Y., Chen, X., Chen, X., Li, H., Zhou, R., Zhou, J., Chen, M., Peng, B., Ji, S., Kwan, H. Y., Zou, L., Yu, J., Liu, Y., Wu, Y., & Zhao, X. (2023). Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.
- Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., Chen, J., Yang, J., Hao, X., Liu, Z., Zhong, J., Yang, H., Chen, X., Min, X., & Chen, J. (2023). Linggui Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1074837.
- Luo, L. (2021). Architectures of neuronal circuits. *Science*, 373(6559). DOI: 10.1126/science.abg7285
- Maliha, S. T., Fatemi, R., & Araf, Y. (2024). COVID-19 and the brain: Understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.
- Lee, H., Meng, M., Liu, Y., Su, T., & Kwan, H. (2021). Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncology Letters*, 22(3). 10.3892/ol.2021.12907.
- Sargazi, M.L., Juybari, K.B., Tarzi, M.E., Amirkhosravi, A., Nematollahi, M.H., Mirzamohammadi, S., Mehrbani, M., Mehrbani, M., & Mehrbani, M. (2021). Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: A possible role of hedgehog signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 48(9), 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.
- Molaei, E., Molaei, A., Abedi, F., Hayes, A.W., & Karimi, G. (2021). Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3362–3384. 10.1002/fsn3.2320.
- Oswal, A., Cao, C., Yeh, H., Neumann, J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, C., Wang, Q., Zrinzo, L., Foltyniec, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P., & Litvak, V. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(1). DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.
- Zhang, X., Wang, J., Gao, Z., Zhang, N., Dou, X., Shi, D., & Xie, M. (2021). P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 16(12), 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.
- Pevarello, P., Bovolenta, S., Tarroni, P., Za, L., Severi, E., Torino, D., & Vitalone, R. (2017). P2X7 antagonists for CNS indications: Recent patent disclosures. *Pharm Pat Anal*, 6(2), 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.
- Ollá, I., Santos-Galindo, M., Elorza, A., & Lucas, J.J. (2020). P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.
- Chen, J.-Y., Xiao-Yun Tian, Wei, S.-S., Yang, Y.-J., Deng, S., Jiao, C.-J., Wang, C.-J., Chu, K.-D., Ma, X.-Q., & Xu, W. (2022). Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.993862.
- Long, H.-Z., Cheng, Y., Zhou, Z.-W., Luo, H.-Y., Wen, D.-D., & Gao, L.-C. (2021). PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.648636.
- Mukvich, O.M., Telegeev, G.D., Matskevych, A.M., & Gilfanova, A.M. (2022). Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis. *Cytology and Genetics*, 56(3), 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.
- Yang, X., Xiong, X., Wang, H., & Wang, J. (2014). Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: A comprehensive overview of experimental studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.
- Kulahava, T.A., Semenkova, G.N., Kvacheva, Z.B., & Cherenkevich, S.N. (2007). Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide. *Cell and Tissue Biology*, 1(1), 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.
- Wu, Z., Jia, M., Zhao, W., Huang, X., Yang, X., Chen, D., Qiaolongbatu, X., Li, X., Wu, J., Qian, F., Lou, Y., & Fan, G. (2022). Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification. *Journal of Ethnopharmacology*, 289, 115031. 10.1016/j.jep.2022.115031.
- Rui, Y., Li, S., Luan, F., Li, D., Liu, R., & Zeng, N. (2022). Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: Focus on mechanism and target analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–16. 10.1155/2022/2427802.

- Shkryl, V.M., Ganzha, V.V., & Lukyanetz, E.A. (2021). Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(2), 1–8.
- Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.
- Sukmansky, O. (2019). Gaseous signaling molecules (GSM): Evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.
- Sukmansky, O.I., & Reutov, V.P. (2016). Gasotransmitters: Physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 47(3), 30–58.
- Sukmansky, O.I. (2017). Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(6), 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.
- Yang, C., Mu, Y., Li, S., Zhang, Y., Liu, X., & Li, J. (2023). Tanshinone IIA: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1321880.
- Li, J., Zhao, P., Tian, Y., Li, K., Zhang, L., Guan, Q., Mei, X., & Qin, Y. (2021). The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five Chinese herbal medicines used in the treatment of COPD. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.709702.
- Ozaki, T., Muramatsu, R., Sasai, M., Yamamoto, M., Kubota, Y., Fujinaka, T., Yoshimine, T., & Yamashita, T. (2016). The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Scientific Reports*, 6(1). DOI: 10.1038/srep25893.
- Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., Mei, X., & Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in Parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–23. 10.1155/2021/9923331.
- Li, X.-H., Yin, F.-T., Zhou, X.-H., Zhang, A.-H., Sun, H., Yan, G.-L., & Wang, X.-J. (2022). The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke. *Molecules*, 27(10), 3099. 10.3390/molecules27103099.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована: 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Горчакова Н.О. – збір та аналіз даних, написання статті, критичний огляд, остаточне затвердження статті;

Гарник Т.П. – концепція й оформлення роботи, коректування статті, критичний огляд;

Беленічев І.Ф. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Гнатюк В.В. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Клименко О.В. – збір та аналіз даних, анотації, участь у написанні статті;

Горова Е.В. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Шумейко О.В. – збір та аналіз даних, резюме, участь у написанні статті;

Романова К.Б. – збір та аналіз даних, резюме, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: gorchakovan1941@gmail.com

UDC 616.34:616-007.272-027.252

Volodymyr BENEDIKT

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001(benedyktvv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2568-0271

SCOPUS: 7004705213

Larysa KOROBKO

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018 (larisakorobko2304@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8054-1461

SCOPUS: 57209003542

Pavlina NEVHADOVSKA

Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Medical Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics, Municipal Higher Education Institution "Rivne Medical Academy", Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018

(pavlina0408@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4104-3253

SCOPUS: 58102005200

Roman SKOREIKO

Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Medical Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics, Municipal Higher Education Institution "Rivne Medical Academy", Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018 (skoreiko.r.s@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6986-4972

Dmytro FYLYPIUK

Candidate of Pedagogical Sciences, Assistant of the Department of Medical Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics, Municipal Higher Education Institution "Rivne Medical Academy", Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018 (fylypiuk.d.o@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2041-1961

Vira CHORNOUS

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Social Sciences and Humanities, Municipal Higher Education Institution "Rivne Medical Academy", Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018 (chornous.v.p@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-3756-1269

To cite this article: Benedikt V., Korobko L., Nevhadovska P., Skoreiko R., Fylypiuk D., Chornous V. (2025). Vyznachennya nespetsyfichnoyi rezystentnosti orhanizmu u khvorykh na hostru neprokhidnist kyshky [Determination of non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 38–45, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-38>

DETERMINATION OF NON-SPECIFIC RESISTANCE OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Relevance of the topic. The course of acute intestinal obstruction in many cases depends on the patient's non-specific resistance, which is based on the production of humoral (antibody) or cellular factors.

Immunologically competent cells that indicate the activation of immune cellular responses are neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets.

The aim of study is to conduct an analysis and identify valid diagnostic tools for determining the non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction, establishing a correlational link between the indicators and the state of resistance.

Results and discussion. The study was based on the examination of 278 patients with acute intestinal obstruction (AIO), of whom 221 underwent surgical treatment, and in 57 patients the obstruction phenomena were successfully resolved by a conservative method. Additionally, a retrospective analysis was conducted on 30 medical records of hospitalized patients with AIO with fatal outcomes. Clinical cases from each relevant group were described.

During the investigations it was established that the neutrophil-lymphocyte index (NLI) is a more sensitive prognostic indicator of the disease course than leukocytes and band neutrophils, responding to changes in the patient's organism one to two days earlier than other blood parameters. It was proven that a tendency toward a dynamic decrease in the NLI starting from the 2nd day is an indication of a favorable disease course and is in a tightly inverse correlation with the non-specific resistance of the organism. Thus, among patients with AIO who maintained stable non-specific resistance, and consequently recovered, the average NLI at the time of discharge was 0.36 ± 0.04 , whereas in patients with fatal outcomes it was 3.06 ± 0.72 .

Conclusion. A strong inverse correlation was established between the neutrophil-lymphocyte index and the non-specific resistance of the organism. The use of the proposed method for determining non-specific resistance in patients with acute intestinal obstruction by means of dynamic assessment of the neutrophil-lymphocyte index allows for more prompt, physiological, and effective control of the disease course, as well as the prediction of possible complications, thereby enabling the treatment process to be adjusted in a timelier manner.

Key words: non-specific resistance, acute obstruction, rod-lymphocyte index, leukocytes.

Володимир БЕНЕДИКТ

доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (benedyktvv@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2568-0271

SCOPUS: 7004705213

Лариса КОРОБКО

кандидат медичних наук, доцент, декан факультету, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія», вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (larisakorobko2304@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8054-1461

SCOPUS: 57209003542

Павліна НЕВГАДОВСЬКА

кандидат медичних наук, асистент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія», вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (pavlina0408@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4104-3253

SCOPUS: 58102005200

Роман СКОРЕЙКО

кандидат медичних наук, асистент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія», вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (skoreiko.r.s@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6986-4972

Дмитро ФИЛИПЮК

кандидат педагогічних наук, асистент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія», вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (fylypiuk.d.o@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2041-1961

Віра ЧОРНОУС

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри суспільно-гуманітарних дисциплін, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія», вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (chornous.v.p@rma.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-3756-1269

Бібліографічний опис статті: Бенедикт В., Коробко Л., Невгадовська П., Скорейко Р., Филиппук Д., Черноус В. (2025). Визначення неспецифічної резистентності організму у хворих на гостру непрохідність кишки. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 38–45, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-38>

ВИЗНАЧЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ НЕПРОХІДНІСТЬ КИШКИ

Актуальність. Перебіг гострої кишкової непрохідності в багатьох випадках залежить від неспецифічної резистентності пацієнта, яка базується на виробленні гуморальних (антитіл) або клітинних факторів.

Імунологічно компетентними клітинами, що свідчать про активацію імунних клітинних реакцій, є нейтрофіли, лімфоцити, моноцити й тромбоцити.

Метою дослідження є аналіз і визначення валідних діагностичних інструментів неспецифічної резистентності організму в пацієнтів з гострою кишковою непрохідністю, установлення кореляційного зв'язку між показниками й станом резистентності.

Результати дослідження. Дослідження базувалося на обстеженні 278 пацієнтів з гострою кишковою непрохідністю (ГКН), із яких 221 респондентові проведено оперативне втручання, а в 57 пацієнтів явища обструкції успішно вирішені консервативним методом. Додатково проведено ретроспективний аналіз 30 медичних карток госпіталізованих хворих на ГКН з летальними наслідками. Описано клінічні випадки з кожної відповідної групи.

У ході досліджень встановлено, що нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ) є більш чутливим прогностичним показником перебігу захворювання, ніж лейкоцити й паличкочерні нейтрофіли, реагує на зміни в організмі пацієнта на один-два дні раніше, ніж інші показники крові. Доведено, що тенденція до динамічного зниження НЛІ, починаючи з 2-го дня, є ознакою сприятливого перебігу захворювання та знаходиться в тісній оберненій кореляції з неспецифічною резистентністю організму. Так, серед пацієнтів на ГНТК зі стабільною неспецифічною резистентністю, а відповідно, видужанням середній показник ПЛІ на момент виписки становив $0,36 \pm 0,04$, а в пацієнтів з летальним наслідком – $3,06 \pm 0,72$.

Висновок. Встановлено щільний обернений кореляційний зв'язок між паличкочерним-лімфоцитарним індексом і неспецифічною резистентністю організму. Використання запропонованого способу визначення неспецифічної резистентності організму у хворих на гостру непрохідність кишки шляхом визначення паличкочерно-лімфоцитарного індексу в динаміці дає змогу більш оперативно, фізіологічно й ефективніше контролювати перебіг захворювання, прогнозувати можливі ускладнення, що дає можливість корегувати процес лікування в більш стислі терміни.

Ключові слова: неспецифічна резистентність, гостра непрохідність, паличко-лімфоцитарний індекс, лейкоцити.

Introduction. Approximately 15% of acute abdomen cases involve intestinal obstruction. The treatment strategies for small bowel obstruction vary from conservative approaches to surgical intervention (Berman, 2025). Acute small bowel obstruction (AIO) remains a complex surgical problem and a common cause of emergency operations in general surgical practice (Dzubanovsky, 2020; Kryvoruchko, 2022). The mortality rate in these pathological conditions remains high (Klingbeil, 2022; Islam, 2024; Wang, 2024). The most common initiating mechanism of mortality in small bowel obstruction is intoxication syndrome (Christian, 2022), which leads to a cascade of pathological changes in the patient's organism. In many cases, the course of this pathological condition depends on the non-specific resistance of the patient's organism in each particular instance.

Non-specific resistance (NR) is the protection of our body against all types of pathogens, which is based on the interaction of humoral and cellular immunity. (Droniak, 2023). Non-specific resistance includes six main factors, the primary one being phagocytosis. Thanks to their antigen-presenting and effector functions, neutrophils can participate in and regulate the immune response. Neutrophils release mediators that increase vascular permeability, perform phagocytosis, etc. According to A. I. Strukov et al. (1990), neutrophils undoubtedly occupy a central position in the inflammatory reaction. They function not only as phagocytes but also as a "true secretory gland", especially playing a role in purulent inflammation. Significant infiltration of tissues by these

formed elements, combined with vascular thrombosis, causes impaired tissue perfusion and a decrease in their resistance.

Lymphocytes are immunologically competent cells (Khem, Cormack, 1983). A. I. Strukov et al. (1990) also indicate that during inflammation there is an activation of immune cellular responses. According to the theory of immunity, all its manifestations are considered as interactions between different populations and subpopulations of immunocompetent cells, which also include lymphocytes. Specific changes in components of the complete blood count, such as neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets, are key responses of the immune system that are influenced by various factors and are decisive in systemic inflammation (Ten Broek, 2018). Therefore, selecting these formed blood elements to determine the non-specific resistance of the organism is entirely appropriate.

Considering the constant evolution of medicine driven by rapid progress, changes in treatment strategies, and the emergence of new diseases, the development and validation of diagnostic tools remains a continuous and dynamic process. It has been reported that indicators such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), the systemic immune-inflammation index (SII), the systemic inflammation response index (SIRI), and the delta neutrophil index-calculated using various ratios of these elements-are important predictors of different outcomes in conditions where the inflammatory process predominates. A drawback of

all these methods is the complexity of studying these indicators of non-specific resistance in patients with acute surgical diseases of the abdominal organs.

Objective: to conduct an analysis and identify valid diagnostic tools for determining the non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction by establishing a correlational relationship, with the aim of improving patient treatment outcomes.

Materials and methods. Throughout the investigation, all rules of patient safety, preservation of rights and the canons of human dignity were observed. Moral and ethical norms are observed in accordance with the basic provisions of the GSP (1996) of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine of (04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964–2000), the Code of Ethics of a Scientist of Ukraine (2009) and the Recommendations of the International Committee of Journal Editors (ICMJE). Confirmed by the Protocol of the meeting of the Commission on Bioethics No. 81 dated 04.03.2025 Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky. To assess the status of various components of the immune system and determine the non-specific resistance of the organism in patients with AIO, changes in the leukocyte formula of peripheral blood were analyzed. The study was based on the examination of 278 patients with acute small bowel obstruction (AIO) and a retrospective analysis of 30 medical records of hospitalized patients with AIO with an unfavorable course. Among the 278 patients, 221 underwent surgical treatment, and in 57 patients the obstruction was successfully resolved by a conservative method.

All patients underwent general clinical investigations: complete blood and urine analyses, coagulation

tests, biochemical blood analysis, a radiographic contrast study of the small intestine, an overview X-ray of the abdominal organs, and ultrasonography (USG) of the abdominal organs. The study we proposed, as well as the ratio of band neutrophils to lymphocytes in peripheral blood (neutrophil-lymphocyte index, NLI), was determined dynamically.

Statistical processing of the results was carried out using generally accepted methods of variation statistics. Correlation analysis (Uçaner, 2025) was performed using the “Microsoft Excel-2016” software package.

Results and discussion. The ratio of band neutrophils to lymphocytes, or the neutrophil-lymphocyte index (NLI), reflects the activity of systemic non-specific inflammation and the immune system response.

In the study of changes in the leukocyte formula of peripheral blood in 278 patients dynamically and in a retrospective analysis of 30 medical records of hospitalized patients with AIO with an unfavorable course, three indicators were considered: the number of leukocytes, band neutrophils, and the neutrophil-lymphocyte index. The determination of the indicators of non-specific resistance of the organism at the stages of treatment of patients with AIO is presented in table.

As can be seen from the data presented in table 1, the ratio of band neutrophils to lymphocytes (NLI) is a more sensitive prognostic indicator of the disease course than leukocyte count and band neutrophils, reacting to changes in the patient’s condition one to two days earlier than other blood parameters. In cases with a favorable course (n = 278), the NLI shows a tendency to decrease dynamically starting from Day 2, which cannot be said for leukocytes and band neutrophils. In the analysis of 30 medical records of hospitalized patients with AIO with an unfavorable course, we observed that with clinical deterioration, the NLI increases from Day 4 while

Table

Comparative Characteristics of Laboratory Criteria in Patients with AIO at Different Observation Periods

Patient Groups with AIO	Laboratory Parameters	Observation Periods					
		Upon admission	1 day	2 day	3 day	5 day	Discharge
Non-operated (n = 57)	Leukocyte count x 109/L	9.33±0.63	7.39±0.80	7.31±0.66	7.99±0.84	6.70±0.52	6.84±0.48
	Band neutrophils (%)	8.46±1.01	9.15±1.17	9.0±2.03	7.67±1.72	6.5±0.63	6.63±1.11
	NLI (units)	0.80±0.18	0.92±0.42	0.78±0.48	0.37±0.17	0.27±0.04	0.22±0.03
Operated, favorable course (n = 221)	Leukocyte count (x 109/L)	8.68±0.22	8.03±0.26	7.12±0.30	7.26±0.28	7.71±0.30	7.72±0.30
	Band neutrophils (%)	11.81±0.67	22.47±1.07	19.61±1.25	13.77±0.96	13.77±0.96	8.04±0.53
	NLI (units.)	0.82±0.07	2.04±0.26	1.24±0.11	0.77±0.07	0.53±0.04	0.50±0.06
Patients with unfavorable outcome (n = 30)	Leukocyte count (x 109/L)	7.72±0.21	8.17±0.72	8.37±0.74	8.25±1.33	10.1±1.78	9.85±0.32
	Band neutrophils (%)	18.57±2.52	31.26±3.27	27.29±3.76	31.17±5.62	22.22±4.0	19.33±3.25
	NLI (units)	1.21±0.33	2.91±0.57	2.05±0.48	3.82±1.33	4.45±1.82	3.06±0.72

the values of leukocytes and band neutrophils fluctuate (Days 4–6).

In order to study the diagnostic tools for determining the non-specific resistance of the organism in patients with acute intestinal obstruction more thoroughly, we propose to consider several clinical cases from each relevant group.

Clinical Case 1. A 65-year-old female patient G. was admitted to the surgical clinic 2 days after the onset of symptoms with the diagnosis: acute adhesive intestinal obstruction of the small intestine with a pronounced pain syndrome, second phase of disease progression, compensation stage. Radiological examination of the abdominal organs showed marked pneumatisation of the small intestine; sonographic examination revealed dilated loops of the small intestine, a segment exhibiting a pendulum-like movement of intestinal contents, and a small amount of free fluid between the loops. The data of the leukocyte formula (leukocytes, band neutrophils, and NLI) during treatment are presented in fig 1.

As can be seen from the graphical presentation (Figure 1), the patient exhibited an increase in the number of leukocytes in peripheral blood during the period from Day 1 to Day 2 of treatment – $9,3 \times 10^9/L$ and $9,6 \times 10^9/L$, followed by a gradual decrease in the subsequent period – $8,4 \times 10^9/L$, $8,0 \times 10^9/L$, and $7,2 \times 10^9/L$ on Days 3–5, respectively, with a significant reduction at discharge to $5,8 \times 10^9/L$. Regarding the dynamics of band neutrophils in the leukocyte formula, patient G. demonstrated an increase in the examined parameter above the normal range during Days 2–5 of treatment (8%, 8%, 7%, respectively), which is indicative of an infectious-inflammatory process in the patient.

It should be noted that during this period the NLI remained within the normal range (0.4–0.25 units), indicating a satisfactory state of non-specific resistance of the organism in the patient with acute small intestinal

obstruction and a favorable prognosis. The manifestations of acute intestinal obstruction were resolved conservatively.

Thus, the determination of the ratio of band neutrophils to lymphocytes is a sensitive and highly effective prognostic tool for the course of acute diseases of the abdominal organs, particularly in acute gastrointestinal tract obstruction.

Clinical Case 2. A 61-year-old female patient D. was admitted to the surgical department with the diagnosis: acute adhesive obstruction, second phase of disease progression, compensation stage. After preoperative preparation, an operation was performed consisting of laparotomy, nasogastrintestinal intubation, resection of the necrotized segment of the small intestine, ileotransverse anastomosis, and drainage of the abdominal cavity. During dynamic observation in the postoperative period, alongside changes in the overall condition of the patient, the following changes in the aforementioned peripheral blood parameters were noted. A significant decrease in leukocyte count was observed on Days 1–2 of the postoperative period (approximately 1.4 and 1.9 times lower, respectively – see fig. 2), which is associated with the removal of toxic contents from the small intestine and resection of the necrotized segment of the gastrointestinal tract.

During this period and in the subsequent days after surgery, an increase in the NLI was observed (from 1.09 units on Day 1, 3.92 units on Day 2, and 3.2 units on Day 3), indicating a deterioration in the level of non-specific resistance of the organism due to the development of gastrointestinal paresis. Thus, on Days 2 and 3 of the postoperative period, the value of the proposed indicator reached 388.0% and 316.8% of the preoperative value, respectively. Along with comprehensive treatment and clinical evaluation of the patient's overall condition, additional measures were prescribed to stimulate the

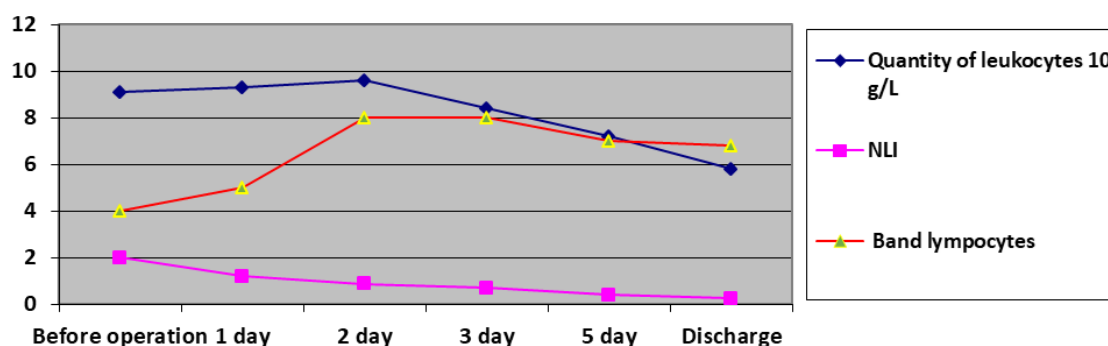


Fig. 1. Diagnostic markers of non-specific resistance in the non-operated patient

motor-evacuator function of the gastrointestinal tract. After the functional state of the gastrointestinal system was restored, the NLI on Day 5 still indicated stress in the non-specific resistance (1.06 units), but by the time of discharge from the surgical hospital, it reached a normal value (0.39 units) – as shown in figure 2.

At the same time, during the entire postoperative period-except for the first day-the leukocyte counts remained within the permissible normal range. Regarding the dynamics of band neutrophils in the leukocyte formula of patient D., there was a rapid, peak-like increase on Days 1–2 of the postoperative period (43%), followed by a gradual slight decrease in the subsequent treatment period. Due to the severity of the disease and the extent of the operation, this parameter at discharge was 14.2%.

Thus, the leukocyte count and the number of band neutrophils in the leukocyte formula from peripheral blood analysis in patients with acute intestinal obstruction cannot, by themselves, reflect or characterize the state of the organism's non-specific resistance.

Clinical Case 3. A 68-year-old female patient O. was admitted to the surgical clinic three days after the onset

of symptoms with the diagnosis: acute small intestinal obstruction, Stage III of disease progression, decompensation stage. She also had ischemic heart disease, paroxysmal atrial fibrillation, and Stage II heart failure. After preoperative preparation, an operation was performed consisting of laparotomy, nasogastric intubation, resection of the necrotized segment of the small intestine, entero-enteroanastomosis, and drainage of the abdominal cavity. The postoperative course was severe and the treatment outcome was unfavorable. A retrospective analysis of the patient's medical record revealed changes in blood parameters, which are shown in fig. 3.

From the graphical illustration of the changes in leukocyte and band neutrophil counts (fig. 3), it is evident that the leukocyte count in peripheral blood tended to increase on Days 1 and 3 after surgery, though it did not significantly exceed the preoperative value.

In the analysis of the numerical values of the neutrophil-lymphocyte index (NLI) in this patient, a significant increase in the indicator was observed on Day 1-to 7 units-and from Day 3 of treatment it rose from 2.8 units to 4.35 units (by Day 5). While the initial increase on Day 1

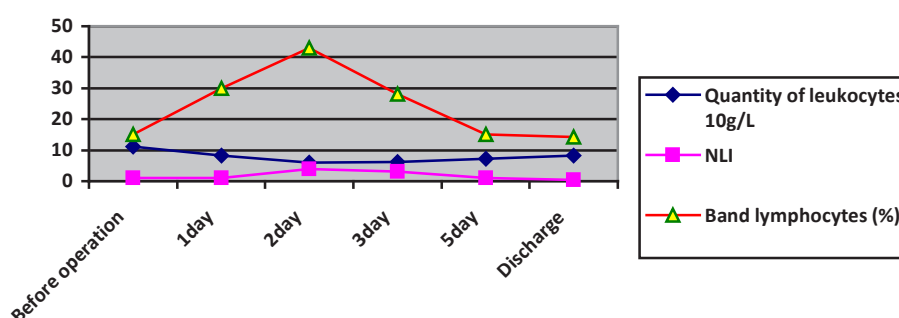


Fig. 2. Diagnostic markers of non-specific resistance in the operated patient

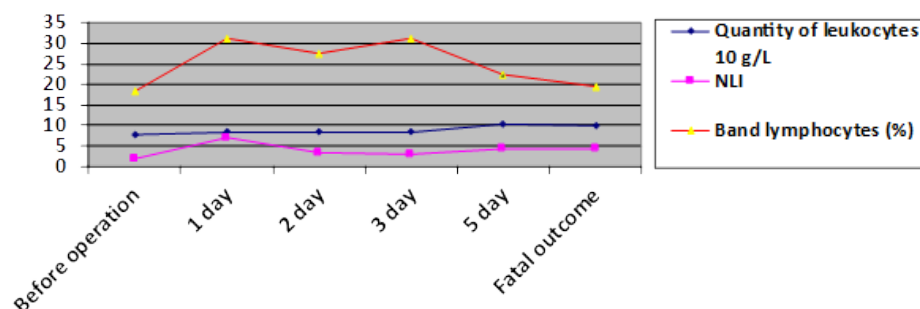


Fig. 3. Diagnostic markers of non-specific resistance in the case of an unfavorable course

is associated with the operation and the severity of the disease, the subsequent rise is attributed to tension and instability in the patient's non-specific resistance. Starting from Day 5 after surgery and continuing until the fatal outcome, an increase in the proposed parameter was observed compared to its preoperative value—from 261.8% to 255.9%, respectively. The quantitative leukocyte count in the peripheral blood of patient O. did not change significantly. The concentration of band neutrophils in the leukocyte formula (Figure 3) increased on Day 1 of the postoperative period with only insignificant changes thereafter. Thus, in this case the proposed neutrophil-lymphocyte index proved to be more sensitive than the leukocyte count and the band neutrophils considered separately.

It is noteworthy that among the three immune status parameters, only one (the NLI) demonstrated a strong inverse correlation with the non-specific resistance of

the organism. It was established that changes in the neutrophil-lymphocyte index are reliably associated with the stability of non-specific resistance ($p < 0.05$). Thus, among patients with AIO who maintained stable non-specific resistance and consequently recovered, the average NLI at discharge was 0.36 ± 0.04 , whereas in patients with a fatal outcome it was 3.06 ± 0.72 .

Conclusion. A strong inverse correlation was established between the neutrophil-lymphocyte index and the non-specific resistance of the organism. The use of the proposed method for determining non-specific resistance in patients with acute intestinal obstruction by means of dynamic assessment of the neutrophil-lymphocyte index allows for more prompt, physiological, and effective control of the disease course, as well as the prediction of possible complications, thereby enabling the treatment process to be adjusted in a timelier manner.

BIBLIOGRAPHY

- Berman D. J., Mahler A. W., Burke R. C., Bennett A. E., Shapiro N. I. & Bilello L. A. Associations of the Need for Surgery in Emergency Department Patients with Small Bowel Obstructions. *West J Emerg Med*. 2025. № 26(1). P. 135–141. <https://doi.org/10.5811/westjem.18455>.
- Dzubanovsky I. Y., Benedykt V. V., Prodan A. M. The State of the motor-evacuator function of the digital channel in patients after surgical treatment of acute obstruction of small intestine and its influence on its course. *Kharkiv Surgical School*. 2020. № 2. P. 35–40. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2020.07>.
- Kryvoruchko I. A., Boyko V. V., Olefir A. C., Antonova M. S. Surgical treatment of acute small bowel obstruction: indications associated with strangulation and early mortality after surgery. Preliminary data from a retrospective study. *Khark. Surg. Sch*. 2022. Feb.20 [cited 2025 Apr. 11]. № 1. P. 11–18. URL: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/268>.
- Islam M. M., Satici M. O., Eroglu S. E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med*. 2024. № 24(1). P. 8–19. https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_198_23.
- Klingbeil K. D., Wu J. X., Osuna-Garcia A., Livingston E. H. Management of small bowel obstruction and systematic review of treatment without nasogastric tube decompression. *Surg Open Sci*. 2022. № 12. P. 62–7. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2022.10.002>.
- Wang Y., Li W., Zhou C. M., Zhao Z., Ma J., Jiang H., Wei M., Gao Y., Dai Y., Zhang X., Yang N., Feng F., Zhang J., Ji Y., Liu J., Zhang C., Li L., Jiang X., Li Z., Zhao Z. Mortality risk of patients with intestinal obstruction. *BMC Cancer*. 2024 Aug 28. № 24(1). P. 1062. DOI: 10.1186/s12885-024-12834-1. PMID: 39198804; PMCID: PMC11351352.
- Christian J. J. Paul, Dohmen J., Cornelius J. van Beekum, et al. Surgical treatment of mechanical bowel obstruction: characteristics and outcomes of geriatric patients compared to a younger cohort. *Int J Colorectal Dis*. 2022. № 37(6). P. 1281–8. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04152-4>.
- Droniak M., Shevchuk I., Snizhko S., Sadovyi I., Fedorkiv N., Kuzenko R. The values of indices of non-specific resistance and cytokine regulation for early diagnosis of secondary peritonitis. *Med. perspekt*. 2023. Sep. 29 [cited 2025 Apr. 29]. № 28(3). P. 61–7. URL: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/288963>.
- Ten Broek R. P. G., Krielen P., Di Saverio S., Coccolini F., Biffl W. L., Ansaloni L., Velmahos G. C., Sartelli M., Fraga G. P., Kelly M. D., Moore F. A., Peitzman A. B., Leppaniemi A. Mo. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>.
- Uçaner B., Çimen Ş., Birgün M. E., Kamburoğlu A., Buldanlı M. Z., Kaymak Ş., Hançerlioğulları O. Are the systemic immune-inflammation index and panimmune-inflammation value predictive indicators for the decision of operative treatment in adhesive small bowel obstruction? *Ulus Travma Acil Cerrahi. Derg*. 2025. № 31(2). P. 148–54. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2025.59933>.

REFERENCES

- Berman, D.J., Mahler, A.W., Burke, R.C., Bennett, A.E., Shapiro, N.I., & Bilello, L.A. (2025). Associations of the Need for Surgery in Emergency Department Patients with Small Bowel Obstructions. *The western journal of emergency medicine*, 26(1), 135–141. <https://doi.org/10.5811/westjem.18455>.
- Dzubanovsky, I.Y., Benedykt, V.V., & Prodan, A.M. (2020). The State of the motor-evacuator function of the digital channel in patients after surgical treatment of acute obstruction of small intestine and its influence on its course. *Kharkiv Surgical School*, (2), 35–40. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2020.07>.
- Kryvoruchko, I.A., Boyko, V.V., Olefir A.C., & Antonova, M.S. (2022). Surgical treatment of acute small bowel obstruction: indications associated with strangulation and early mortality after surgery. Preliminary data from a retrospective study. *Kharkiv Surgical School*, (1), 11–18. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.02>.

Islam, M.M., Satıcı, M.O., & Eroglu, S.E. (2024). Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turkish journal of emergency medicine*, 24(1), 8–19. https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_198_23.

Klingbeil, K.D., Wu, J.X., Osuna-Garcia, A., & Livingston, E.H. (2022). Management of small bowel obstruction and systematic review of treatment without nasogastric tube decompression. *Surgery open science*, 12, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2022.10.002>.

Wang, Y., Li, W., Zhou, C. *et al.* (2024). Mortality risk of patients with intestinal obstruction. *BMC Cancer* 24, 1062 <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12834-1>.

Paul, C.J.J., Dohmen, J., van Beekum, C.J., Willis, M.A., Braun, L., Kalff, J.C., Willms, A.G., & Vilz, T.O. (2022). Surgical treatment of mechanical bowel obstruction: characteristics and outcomes of geriatric patients compared to a younger cohort. *International journal of colorectal disease*, 37(6), 1281–1288. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04152-4>.

Droniak, M., Shevchuk, I., Snizhko, S., Sadovyi, I., Fedorkiv, N., & Kuzenko, R. (2023). The values of indices of non-specific resistance and cytokine regulation for early diagnosis of secondary peritonitis. *Medicni Perspektivi*, 28(3), 61–67. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288963>.

Ten Broek, R.P.G., Krielen, P., Di Saverio, S., Coccolini, F., Biffl, W.L., Ansaloni, L., Velmahos, G.C., Sartelli, M., Fraga, G.P., Kelly, M.D., Moore, F.A., Peitzman, A.B., Leppaniemi, A., Moore, E.E., Jeekel, J., Kluger, Y., Sugrue, M., Balogh, Z.J., Bendinelli, C., Civil, I., ... van Goor, H. (2018). Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World journal of emergency surgery : WJES*, 13, 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>.

Uçaner, B., Çimen, Ş., Birgün, M.E., Kamburoğlu, A., Buldanlı, M.Z., Kaymak, Ş., & Hançerlioğulları, O. (2025). Are the systemic immune-inflammation index and panimmune-inflammation value predictive indicators for the decision of operative treatment in adhesive small bowel obstruction? Adheziv ince bağırsak obstrüksiyonlarında operatif tedavi kararının alınmasında Sistemik immün-inflamasyon indeksi ve Pan-immün-inflamasyon değeri prediktör müdür?. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 31(2), 148–154. <https://doi.org/10.14744/tjes.2025.59933>.

Стаття надійшла до редакції 15.08.2025

Стаття прийнята до друку 23.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Бенедикт В.В. – керівництво, координація планування й виконання дослідницької діяльності, забезпечення матеріалами;

Коробко Л.Р. – концептуалізація ідей; формулювання, розробка цілей і завдань дослідження, проведення дослідження, рецензування й редагування праці;

Невгадовська П.М. – підготовка, створення опублікованої роботи, зокрема написання початкової чернетки (включаючи переклад по суті), у тому числі підготовка таблиць/рисуноків;

Скорейко Р.С. – обробка результатів – застосування статистичних, математичних, обчислювальних або інших формальних методів для аналізу чи синтезу даних дослідження;

Филипчук Д.О. – отримання фінансової підтримки для виконання досліджень, забезпечення публікації;

Чорноус В.П. – переклад і редагування статті.

Електронна адреса для листування з авторами: larisakorobko2304@gmail.com

УДК 581.634:615.3+616.7

Лариса БОНДАРЕНКО

доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу токсикології, Державна установа «Інститут фармакології і токсикології Національної академії медичних наук України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057
ORCID: 0000-0001-5107-8148
SCOPUS: 7005441142

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

Олена ГОЛЕМБІОВСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (golembiovaska-fbmi@lil.kpi.ua)
ORCID: 0000-0001-5531-5374
SCOPUS: 57224294328

Олена БЕСПАЛОВА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (bespalova.olena@lil.kpi.ua)
ORCID: 0000-0003-1507-1445
SCOPUS: 57222360973

Бібліографічний опис статті: Бондаренко Л., Горчакова Н., Голембіовська О., Беспалова О. (2025). Горянка стрілоподібна (*Epimedium sagittatum*): потенціал застосування при сексуальних дисфункціях у чоловіків (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 46–57, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-46>

ГОРЯНКА СТРИЛОПОДІБНА (*EPIMEDIUM SAGITTATUM*): ПОТЕНЦІАЛ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ СЕКСУАЛЬНИХ ДИСФУНКЦІЯХ У ЧОЛОВІКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Значну медико-соціальну проблему, що має тенденцію до зростання, становлять проблеми чоловічого репродуктивного здоров'я. Фармакотерапія еректильної дисфункції базується на застосуванні інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу, однак їх використання обмежується побічними реакціями, що зумовлює потребу в пошуку безпечних, ефективних і доступних природних альтернатив.

Особливий інтерес становлять рослинні сполуки, які містять активний компонент ікаріїн з доведеною біологічною активністю щодо покращення функціонального стану ендотелію, модуляції рівня тестостерону та стимуляції сперматогенезу, серед них – представники родини Berberidaceae, зокрема *Epimedium sagittatum* (горянка стрілоподібна). Наукове обґрунтування застосування ікаріїну як потенційного засобу фітофармацевтичної корекції еректильної дисфункції й порушень сперматогенезу є актуальним напрямом сучасної експериментальної та клінічної фармакології, що відповідає глобальним тенденціям розвитку природно-орієнтованої терапії.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо фармакологічної активності, механізмів дії й потенційних клінічних застосувань ікаріїну.

Матеріал і методи. Проаналізовано літературні дані для оцінювання фармакологічної активності, механізмів дії та клінічних застосувань ікаріїну для лікування чоловічого репродуктивного здоров'я. Автори використали огляд літератури на основі баз даних PubMed, MEDLINE, Web of Science і Scopus.

Результати дослідження. Показано фармакологічну активність, механізм дії та клінічні застосування ікаріїну для профілактики й лікування еректильної дисфункції та порушень сперматогенезу.

Висновок. Рослинний біологічно активний компонент горянки стрілоподібної – ікаріїн – володіє фармакологічною активністю щодо покращення функціонального стану репродуктивної системи чоловіків, зокрема еректильної функції та сперматогенезу.

Ключові слова: горянка стрілоподібна, ікаріїн, еректильна функція, сперматогенез, тестостерон.

Larysa BONDARENKO

Doctor of Biological Sciences, Principal Research Scientist at the Department of Toxicology, State Institution “Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0000-0001-5107-8148

SCOPUS: 7005441142

Nadiya GORCHAKOVA

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

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Olena HOLEMBIOVSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (golembiovaska-fbmi@lil.kpi.ua)

ORCID: 0000-0001-5531-5374

SCOPUS: 57224294328

Olena BESPALOVA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (bespalova.olenalil.kpi.ua)

ORCID: 0000-0003-1507-1445

SCOPUS: 57222360973

To cite this article: Bondarenko L., Gorchakova N., Golembiovska O., Bespalova O. (2025). Horianka strilopodibna (*Epimedium sagittatum*): potentsial zastosuvannya pry seksualnykh dysfunksiiakh u cholovikiv (ohliad literatury) [*Epimedium sagittatum*: potential for use in sexual dysfunctions in men (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 46–57, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-46>

**EPIMEDIUM SAGITTATUM: POTENTIAL FOR USE IN SEXUAL DYSFUNCTIONS IN MEN
(LITERATURE REVIEW)**

Actuality. Male reproductive health problems are a significant medical and social problem that is growing. Pharmacotherapy of erectile dysfunction is based on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors, but their use is limited by adverse reactions, which necessitates the search for safe, effective and affordable natural alternatives.

Of particular interest are plant compounds containing the active component icariin with proven biological activity in improving the functional state of the endothelium, modulating testosterone levels, and stimulating spermatogenesis. Among them are representatives of the Berberidaceae family, in particular *Epimedium sagittatum* (arrow-shaped mountain ash). Scientific justification for the use of icariin as a potential phytopharmaceutical remedy for erectile dysfunction and spermatogenesis disorders is a relevant direction in modern experimental and clinical pharmacology, which corresponds to global trends in the development of nature-oriented therapy.

Research objective. To analyze and summarize current literature data on the pharmacological activity, mechanisms of action, and potential clinical applications of icariin.

Material and methods. A literature review was conducted to evaluate the pharmacological activity, mechanisms of action, and clinical applications of icariin for the treatment of male reproductive health. The authors used a literature review based on the PubMed, MEDLINE, Web of Science, and Scopus databases.

Research results. The pharmacological activity, mechanism of action, and clinical applications of icariin for the prevention and treatment of erectile dysfunction and spermatogenesis disorders are shown.

Conclusion. The plant biologically active component of the arrowroot plant – icariin has pharmacological activity in improving the functional state of the male reproductive system, in particular, erectile function and spermatogenesis.

Key words: icariin, erectile function, spermatogenesis, testosterone.

Вступ. Актуальність. Проблеми чоловічого репродуктивного здоров'я, зокрема еректильна дисфункція та порушення сперматогенезу, мають високу поширеність у сучасному суспільстві й пов'язані з факторами старіння, метаболічними розладами та серцево-судинними захворюваннями (Gorchakova et al., 2025; Tytov et al., 2023; Dmytrenko et al., 2024). Хоча синтетичні інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5) залишаються основою фармакотерапії, їх застосування обмежене через побічні ефекти й протипоказання, що стимулює пошук безпечних природних альтернатив (Zhang et al., 2012; Juntao et al., 2023; Myroshnychenko et al., 2025). Розроблення нових і вдосконалення наявних засобів фітофармацевтичної корекції або лікування еректильної дисфункції та порушень сперматогенезу залишається актуальним завданням сучасної фармації та фармакології (Virag et al., 2017; Khudetsky et al., 2023; Bondarenko et al., 2025; Larionov et al., 2025). У розв'язання цієї проблеми помітний внесок роблять і вітчизняні дослідники (Gorchakova et al., 2024; Grechana et al., 2024; Belenichev et al., 2024; Tkachenko et al., 2025).

У цьому контексті особливу увагу привертають лікарські рослини родини *Berberidaceae*, зокрема *Epimedium sagittatum* (горянка стрілоподібна), традиційно відома в китайській медицині як *Yin Yang Huo* (Wang et al., 2025). Її основний біологічно активний компонент, флавоноїд ікаріїн, демонструє широкий спектр фармакологічних властивостей, які включають інгібування фосфодіестерази, посилення біодоступності оксиду азоту (NO), антиоксидантну, нейропротекторну, антиапоптотичну й гормонорегулюючу дію (Lee et al., 2025; Prystupa et al., 2025). Доклінічні дослідження свідчать, що ікаріїн здатний не лише відновлювати еректильну функцію, а й покращувати сперматогенез, стимулювати продукцію тестостерону та сприяти загальному відновленню чоловічої репродуктивної системи (Lytvak et al., 2023; Trishch et al., 2025).

Систематизація сучасних даних про механізми дії й терапевтичний потенціал ікаріїну є важливою для оцінки його перспектив як природної альтернативи синтетичним препаратам для лікування сексуальних дисфункцій і порушень репродуктивної функції.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо фармакологічної активності, механізмів дії та потенційних клінічних застосувань ікаріїну, для профілактики та лікування еректильної дисфункції та порушень сперматогенезу.

Матеріали та методи дослідження. У статті проаналізовано літературні дані для оцінювання фармакологічної активності, механізмів дії та клініч-

них застосувань ікаріїну, для профілактики й лікування еректильної дисфункції та порушень сперматогенезу. Автори використали огляд літератури на основі баз даних PubMed, MEDLINE, Web of Science і Scopus.

Критерії включення: оригінальні дослідження *in vitro*, *in vivo* та клінічні випробування, які оцінюють вплив ікаріїну на чоловічу репродуктивну функцію; оглядові статті з описом молекулярних механізмів дії ікаріїну; публікації англійською або китайською мовою з доступним повним текстом.

Критерії виключення: публікації без експериментальних або клінічних даних, повторні звіти про ті ж дослідження.

Відповідні дані систематизовані за категоріями: молекулярні та клітинні механізми дії ікаріїну, результати *in vivo* досліджень на тваринних моделях, клінічні випробування в чоловіків із сексуальними дисфункціями, порівняння ефективності ікаріїну з іншими терапевтичними підходами. Синтез отриманих даних дав змогу сформулювати комплексне уявлення про терапевтичний потенціал ікаріїну, його перспективи в чоловічій репродуктивній медицині.

Результати дослідження та їх обговорення. Горянка, або епімедіум (*Epimedium* L.) – це родина квіткових рослин (рис. 1), які використовуються в традиційній китайській медицині для лікування низки захворювань (у тому числі патологій опорно-рухового апарату, імунopatологій та онкологічних захворювань), а також для покращення сексуальної функції (Епімедіум; Shamloul et al., 2010). Нараховується понад 60 видів горянки. Усі види мають у складі речовин надземної частини флаваноловий глікозид ікаріїн (назва за ІЮПАК – 7-(β-D-глюкопіранозилокси)-5-гідрокси-4'-метокси-8-(3-метилбут-2-ен-1-іл)-3-(α-L-рамнопіранозилокси) флавонол (рис. 2), який пояснює дію екстракту *Epimedium sagittatum* і є хемотаксономічним маркером (Huiping et al., 2011; Ming et al., 2021; Juntao et al., 2023).



Рис. 1. *Epimedium sagittatum* <https://happyherb.co>

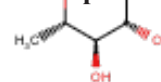


Рис. 2. Структурна формула ікаріїну
(Ming et al., 2021)

Наукова оцінка впливу ікаріїну на репродуктивну систему й, зокрема, на ерекtilьну функцію розпочалася майже 20 років тому (Sánchez-Gutiérrez et al., 2024).

В огляді акцент зроблено на сучасних даних щодо механізмів дії ікаріїну на молекулярному й клітинному рівнях, результатах експериментальних досліджень на тваринних моделях, а також клінічних дослідженнях у людей. Це дає змогу систематизувати інформацію про потенційне застосування екстрактів *Epimedium* у терапії сексуальних дисфункцій, а також оцінити безпечність та ефективність ікаріїну як біологічно активного компонента.

Особлива увага приділяється порівнянню даних різних дослідницьких груп, визначенню оптимальних доз і режимів застосування, а також аналізу сучасних механістичних уявлень про вплив ікаріїну на ключові сигнальні шляхи, пов'язані з функціонуванням репродуктивної системи.

1. Молекулярні та клітинні механізми дії ікаріїну

Ікаріїн впливає на низку сигнальних шляхів, що регулюють репродуктивну функцію.

У досліджах на кастрованих щурах введення ікаріїну в дозах 1 та 5 мг/кг протягом 4 тижнів призводило до збільшення частки гладеньком'язової тканини, підвищення внутрішньокавернозного тиску під час електростимуляції печеристого нерва, а також до зростання експресії нейрональної (nNOS) та індукцибельної (iNOS) синтаз оксиду азоту. Це вказує на потенційну терапевтичну дію ікаріїну при ерекtilьній дисфункції (Liu et al., 2005).

Інші дослідники показали, що ікаріїн пригнічує різні ізоформи ФДЕ5 у гладеньком'язових клітинах кавернозних тіл, сприяючи підвищенню рівня цГМФ. Хоча його ефективність поступається відомому інгібітору ФДЕ5 запринасту, ікаріїн усе ж підвищував рівень цГМФ ефективніше за препарат-порівняння (Ning et al., 2006). Також існують дані щодо здатності ікаріїну пригнічувати фосфодіестеразу 4 (ФДЕ4) (Xin et al., 2005).

Стосовно фосфодіестерази 3A (ФДЕ3), яка відіграє роль у процесах оогенезу, систематичні дослідження впливу ікаріїну на цей фермент поки що не проводилися ані на експериментальних моделях, ані в клінічних умовах (Masciarelli et al., 2004).

Антиоксидантні властивості ікаріїну підтверджені дослідженнями *in vitro*. У тестах із використанням сперматозоїдів людини, підданих оксидативному стресу ($\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$), різні концентрації ікаріїну (0,001; 0,01;

0,1 мкг/мл) захищали клітини від пошкоджень, що оцінювали за допомогою раманівської мікроспектроскопії. Обробка ікаріїном зберігала спектроскопічний профіль, близький до нормальних сперматозоїдів без оксидативного впливу. Крім того, ікаріїн підвищував активність ферментів сперматозоїдів – лактатдегідрогенази (ЛДГ) і супероксиддисмутази (Huang et al., 2014).

Інше дослідження продемонструвало, що індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) мишей під дією ікаріїну здатні диференціюватися в сперматозоїди *in vitro*. Використання методів RT-PCR і Western blot показало, що ефективність трансформації була залежною від концентрації: вищі концентрації (100 мкг/мл) забезпечували кращу індукцію порівняно з нижчими (0,1–10 мкг/мл). Отримані примітивні статеві клітини експресували маркери Oct-4, C-kit, Mvh, Fragilis, Stella, а зрілі сперматозоїди – білки VASA, SCP3, γH2AX і відповідні мРНК (Ddx4, Trp2, Prm1). Це свідчить про концентраційно-залежний ефект ікаріїну в стимуляції гаметогенезу *in vitro* (Zhao et al., 2023).

Крім того, захисний ефект ікаріїну виявлений у дослідженні з клітинами Лейдига, підданими дії ендокринного дизруптора ди(2-етилгексил)фталату (DEHP). Попередня інкубація ікаріїном (0,2; 1; 5 мкг/мл) знижувала рівень активних форм кисню (ROS), підтримувала мітохондріальний мембранний потенціал і стимулювала синтез тестостерону. Ікаріїн також модулював експресію транскрипційного фактора SF-1 і стероїдогенних ферментів, що підтверджує його роль у захисті клітин від токсичного впливу DEHP (Sun et al., 2019).

Таким чином, на молекулярному рівні ікаріїн поєднує антиоксидантний, антиапоптотичний і гормонорегулювальний ефекти, що створює підґрунтя для його репродуктивної активності.

2. Результати експериментальних досліджень *in vivo*

Дослідження на тваринних моделях переконливо підтвердили позитивний вплив ікаріїну на чоловічу репродуктивну функцію.

У моделі спарювання на мишах введення ікаріїну в дозах 50, 100 та 200 мг/кг протягом 21 дні перорально зондом показало дозозалежний ефект (Ding et al., 2018). Параметри оцінки включали шлюбну поведінку, морфологічні й функціональні показники статевих органів, рівні тестостерону, NO, дофаміну та серотонінових рецепторів 5-HT у гіпоталамусі, а також експресію eNOS у тканинах пеніса. Вестерн-блот аналіз виявив підвищення експресії PI3K та p-AKT. Найбільш виражений ефект спостерігався в групі з високою дозою. Таким чином, ікаріїн акти-

вував сигнальний шлях PI3K/AKT та покращував сексуальну функцію через систему NO.

Подібні результати отримано в дослідженні на щурах, яким вводили 50–200 мг/кг ікаріїну протягом 35 днів (Chen et al., 2014). Установлено підвищення рівня тестостерону (найбільше при дозі 50–100 мг/кг), стимуляцію експресії генів, пов'язаних зі стероїдогенезом (бензодіазепіновий рецептор, StAR-білок, рецептор лютенізуєчого гормону), підвищення активності супероксиддисмутази та зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у яєчках (таблиця 1).

У моделі цукрового діабету у щурів *Sprague-Dawley* (стрептозотоцин + високожирова дієта) пероральне введення ікаріїну (80 мг/кг, 6 тижнів) підвищувало кількість і рухливість сперматозоїдів, нормалізувало рівень лютенізуєчого гормону, ФСГ і тестостерону (He et al., 2021). Крім того, спостерігалася активація SIRT-1 і HIF-1 α , позитивна регуляція проліферативних маркерів і зниження апоптозу в клітинах яєчок. Ефективність ікаріїну перевищувала дію метформіну.

Захисний ефект ікаріїну встановлено й при токсичному впливі забруднювачів. Так, у мишей, що зазнали впливу ді (2-етилгексил) фталату, введення ікаріїну (50–150 мг/кг) зменшувало пошкодження сім'яних каналців і підвищувало кількість сперматозоїдів (Sun et al., 2019).

У старих щурів *Sprague-Dawley* (2 та 6 мг/кг, 4 місяці) ікаріїн значно покращував функцію яєчок: підвищував кількість і життєздатність сперматозоїдів, рівень тестостерону й естрадіолу, збільшував кількість клітин Сертолі й активував сигнальний шлях ER α /Nrf2 (Zhao et al., 2020). *In vitro* на клітинах TM4 ікаріїн послаблював пошкодження, індуковане D-галактозою, шляхом активації Nrf2 та підвищення експресії антиоксидантних ферментів (гемооксигеназа-1, NQO1). Нокдаун Nrf2 призводив до загибелі клітин, що підтверджує його ключову роль у захисному ефекті ікаріїну.

Антиоксидний ефект установлено й у моделі нікотин-індукованої дисфункції в мишей (0,75 мг/кг нікотину) (Ni et al., 2020). Ікаріїн (75 мг/кг, 35 днів) відновлював рівень тестостерону, сперматозоїдів та активував експресію генів антиоксидантного захисту.

Важливим є вплив ікаріїну на метаболічні механізми сперматогенезу. У мишей з ожирінням, спричиненим високожировою дієтою, введення 80 мг/кг ікаріїну протягом 12 тижнів знижувало масу тіла, кількість аномальних сперматозоїдів, послаблювало гістопатологічні зміни в яєчках і зменшувало апоптоз (зниження Вах, підвищення Bcl2 та PCNA)

(Luo et al., 2023). У клітинах Сертолі ікаріїн нормалізував маркери (віментин, WT1, GATA4) та гліколітичні процеси (таблиця 1).

Синергічний ефект ікаріїну з мікроелементами підтверджено в щурів Вістар, де створено комплекс «ікаріїн-цинк» (Zhang et al., 2021). Його введення (60 та 180 мг/кг, 3 тижні) збільшувало витривалість (тест плавання), рівень тестостерону та вагу яєчок, а також покращувало енергетичний обмін.

Нейропротекторний і судинний вплив ікаріїну вивчено в щурів з пошкодженням кавернозного нерва (Shindel et al., 2010). Протягом 4 тижнів введення 1–10 мг/кг ікаріїну підвищувало внутрішньокавернозний тиск, експресію nNOS, eNOS, кальпоніну, а також стимулювало ріст нейритів у тазових гангліях *in vitro*.

Інші дослідження виявили, що екстракти *Epimedium koreanum*, стандартизовані за ікаріїном, покращували еректильну функцію старих щурів (E-01: 300 мг/кг, E-02: 750 мг/кг) – збільшували кількість інтромісій та еякуляцій, а також скорочували латентний період еякуляції (Makarova et al., 2007).

На моделях *in vitro* і *ex vivo* ікаріїн і його аналоги виявили здатність інгібувати ФДЕ5, що підтверджує вищевикладену тезу. У кавернозних тканинах кролика ікаріїн викликав релаксацію гладких м'язів, опосередковану інгібуванням ФДЕ5 та активацією NO-с GMP-шляху (Xin et al., 2001) (таблиця 1). Подальші дослідження показали, що структурно модифікований 3,7-біс(2-гідроксіетил) ікаритин мав інгібуючу активність щодо ФДЕ5, близьку до силденафілу, але з кращим фармакодинамічним профілем і без цитотоксичності (Dell'Agli et al., 2008).

Крім того, дослідження похідних ікаріїну, зокрема ікарізиду II, виявили їхню здатність підвищувати експресію nNOS і рівень цГМФ у тканинах печеристого тіла, що підтверджує перспективність цих сполук для корекції еректильної дисфункції (Zhang et al., 2012).

Таким чином, результати *in vivo* й *in vitro* експериментів свідчать, що ікаріїн відновлює пошкоджену репродуктивну функцію, захищає від токсичних і метаболічних ушкоджень, активує сигнальні шляхи PI3K/AKT, NO-сGMP та ER α /Nrf2, а також може слугувати перспективною основою для створення нових лікарських засобів з прокреативною дією.

3. Клінічні дослідження в чоловіків

Хоча клінічних даних щодо використання ікаріїну менше, ніж експериментальних, наявні дослідження свідчать про його перспективність у репродуктивній медицині. Проведено кілька клінічних випробувань, у яких оцінювали вплив екстракту епімедіуму на

покращання симптомів статевої дисфункції в чоловіків. У більшості випадків екстракт входив до складу багатокомпонентних рослинних сумішей, призначених для корекції порушеної статевої функції.

Наприклад, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження проведено в Таїланді у 2013 році з метою оцінки ефективності традиційного рослинного комплексу *Sarpra*® для лікування легкої та легкої до помірної еректильної дисфункції (Punyawudho et al., 2013). У дослідженні брали участь 63 пацієнти, які отримували *Sarpra*® або плацебо протягом двох тижнів, після чого – ще протягом тижня після періоду вимивання. У другому періоді пацієнти переходили на альтернативне лікування. Ефективність оцінювали за допомогою анкети міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) та спостереження побічних ефектів.

Завершили дослідження 61 учасник. У групі *Sarpra*® спостерігалось покращення еректильної функції за всіма показниками порівняно з плацебо. Середня зміна бала за доменом еректильної

функції становила 4,87 проти 3,44 у групі плацебо ($p = 0,032$). Найпоширенішими побічними ефектами були запаморочення (13,3% – *Sarpra*®, 9,6% – плацебо), оніміння обличчя (1,6% – *Sarpra*®, 0% – плацебо) і тахікардія (1,6% – *Sarpra*®, 0% – плацебо). Дослідження підтвердило ефективність і добру переносимість *Sarpra*® як альтернативної терапії при легкій і помірній еректильній дисфункції.

В іншому відкритому рандомізованому дослідженні в Японії оцінювали вплив препарату LEOPIN ROYAL® (LER), що містить екстракт *Epimedium*, на симптоми старіння в чоловіків (Nishimatsu et al., 2014). LER – безрецептурний засіб для зміцнення загального стану здоров'я, який містить шість натуральних компонентів: екстракти часнику, женьшеню, східного безоару, «оксамитових рогів», насіння кускути й траву епімедіуму.

У дослідженні брали участь 49 чоловіків віком $62,7 \pm 11,8$ років з легкими або вираженими симптомами старіння. Пацієнти випадковим чином отримували LER ($n = 24$) або референтну рослинну

Таблиця 1

Фармакологічні ефекти й механізми дії ікаріїну у тваринних моделях репродуктивної функції та еректильної здатності

Модель	Доза/умови	Основні ефекти	Механізми дії	Посилання
Кастровані щури	1 та 5 мг/кг, 4 тижні	↑ гладка мускулатура, ↑ nNOS, ↑ iNOS, ↑ внутрішньокавернозний тиск	Активация NO-синтаз (nNOS, iNOS)	Liu et al., 2005
Миші (спарювання)	50–200 мг/кг, 21 день	↑ шлюбна поведінка, ↑ тестостерон, ↑ eNOS, ↑ PI3K/AKT	Активация PI3K/AKT та NO-шляху	Ding et al., 2018
Щури (репродуктивна функція)	50–200 мг/кг, 35 днів	↑ тестостерон, ↑ StAR, ↑ антиоксидантні ферменти, ↓ ПОЛ	Стероїдогенез, антиоксидантний ефект	Chen et al., 2014
Щури з діабетом	80 мг/кг, 6 тижнів	↑ кількість і рухливість сперматозоїдів, ↑ SIRT-1, HIF-1α	SIRT-1/HIF-1α, антиапоптотичний ефект	He et al., 2021
Миші з впливом DENP	50–150 мг/кг	Захист клітин Лейдига, ↓ ROS, ↑ тестостерон	Антиоксидантний захист, стимуляція стероїдогенезу	Sun et al., 2019
Старі щури Sprague-Dawley	2 та 6 мг/кг, 4 місяці	↑ кількість сперматозоїдів, ↑ ERα/Nrf2, ↑ антиоксидантні ферменти	Активация ERα/Nrf2	Zhao et al., 2020
Миші з нікотиновою токсичністю	75 мг/кг, 35 днів	Відновлення сперматогенезу, ↑ антиоксидантні гени	Антиоксидантна дія, регуляція генів	Ni et al., 2020
Миші з ожирінням	80 мг/кг, 12 тижнів	↓ аномальні сперматозоїди, ↓ апоптоз, нормалізація клітин Сертолі	Регуляція Bax/Bcl2, PCNA, клітини Сертолі	Luo et al., 2023
Щури Wistar (ікаріїн-цинк)	60 та 180 мг/кг, 3 тижні	↑ тестостерон, ↑ маса яєчок, ↑ витривалість	Синергія з цинком, ↑ енергетичний метаболізм	Zhang et al., 2021
Щури з пошкодженням кавернозного нерва	1–10 мг/кг, 4 тижні	↑ внутрішньокавернозний тиск, ↑ eNOS/nNOS, ріст нейритів	Активация eNOS/nNOS, нейропротекція	Shindel et al., 2010
Старі щури (екстракт <i>E. koreanum</i>)	300 та 750 мг/кг екстракту	↑ інтроемії та еякуляції, ↓ латентність	NO-шлях, покращення еректильної функції	Makarova et al., 2007
Кавернозні тканини кролика (<i>ex vivo</i>)	Інкубація	Релаксація гладких м'язів, інгібування PDE5, ↑ cGMP	Інгібування PDE5, активация NO-cGMP	Xin et al., 2001

суміш Камро ($n = 25$) протягом 6 місяців. Оцінка проводилася за шкалою AMS та IIEF-5 на початку дослідження, через 3 та 6 місяців. Соматичні й психологічні підбали, а також загальний бал AMS зменшувалися в обох групах, проте зниження було значно більшим у групі LER. Аналіз лінійних змішаних моделей виявив статистично значущу різницю між групами та взаємодією групи й часу ($G \times M$, $p < 0,05$). Бал IIEF-5 значно збільшився в групі LER ($p = 0,02$), що свідчить про перевагу препарату в покращенні симптомів старіння включно з еректильною дисфункцією.

У рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в Індії 78 чоловіків віком 25–50 років з легкою та помірною еректильною дисфункцією отримували багатокомпонентний трав'яний засіб VigRX Plus®, що містив 15 мг екстракту листя *Epimedium sagittatum* на капсулу, або плацебо, по дві капсули двічі на день протягом 12 тижнів (Shah et al., 2014). Порівняно з плацебо, споживання засобу викликало статистично значуще збільшення середнього бала за IIEF (20,10 проти 1,0; $p < 0,001$), підтверджуючи сприятливий вплив *Epimedium sagittatum* на сексуальну функцію.

У Китаї досліджували 20 пацієнтів середнього віку з еректильною дисфункцією, порівнюючи прийом компонентів екстракту *Epimedium sagittatum* із плацебо (Wang et al., 2022). Результати показали чітку терапевтичну ефективність у покращенні еректильної функції ($p > 0,05$). Крім перорального застосування, зовнішнє використання суміші з екстрактом епімедіуму (3% олії перцевої м'яти й 30% ікаріїну) може знижувати чутливість голівки пеніса й демонструвати позитивний ефект при передчасній еякуляції (Zhang et al., 2010).

Ще одне дослідження оцінювало безпеку, переносимість і фармакокінетику перорального ікаріїну в дозах від 100 до 1680 мг/день у 24 здорових дорослих учасників (Brown et al., 2019). Оцінювали когнітивні функції, настрої і побічні ефекти протягом 5 днів. Протягом 24 год. після прийому збирали кров для аналізу біодоступності й фармакокінетики. Результати показали низьку біодоступність перорального ікаріїну при всіх дозах, що ускладнює оцінку його фармакокінетичних властивостей. Побічні ефекти були незначними, крім найвищої дози (1680 мг), при якій двоє учасників припинили прийом через шлунково-кишкові розлади. Загалом ікаріїн має сприятливий профіль переносимості, але високі дози можуть асоціюватися з гастроінтестинальними симптомами.

В одному з перших систематичних оглядів і мета-

аналізів, присвячених ефективності й безпеці препаратів на основі екстракту горянки, включено 12 рандомізованих контрольованих досліджень однокомпонентних препаратів, у яких брали участь загалом 1017 пацієнтів середнього й старшого віку з остеопорозом (Ma et al., 2011). У семи дослідженнях епімедіум порівнювали з традиційною фармакотерапією, а в п'яти – епімедіум окремо. Метааналіз 10 досліджень показав значне покращення мінеральної щільності кісток у групі *Epimedium* (SMD = 0,83, 95% ДІ 0,27–1,40, $P = 0,004$).

Аналізи підгруп показали, що тривалість застосування втручання (≤ 3 місяці або > 3 місяці) впливала на результати: більш тривале лікування (> 3 місяці) *Epimedium* у поєднанні з традиційною фармакотерапією давало більші переваги для мінеральної щільності кісток ($P = 0,03$), тоді як короткотривале лікування (≤ 3 місяці) було ефективнішим при застосуванні екстракту горянки окремо ($P = 0,002$).

Дані обмежені через низьку якість деяких досліджень, варіабельність доз і тривалість лікування (1–12 місяців), а також відсутність повної інформації про вид рослини та її частину, що використовувалася.

Ще один метааналіз узагальнив сучасні дані щодо фармакокінетики, терапевтичних властивостей і молекулярно-біологічних механізмів ікаріїну та його похідних для терапії еректильної дисфункції (Niu et al., 2022). Автори зазначають, що, хоча *Epimedium* традиційно використовувалася для посилення сексуальної активності, її фармакологічний механізм досі остаточно не визначений. Сучасні дослідження показали, що 91,2% ікаріїну перетворюється на ікарізид II кишковими ферментами після перорального прийому.

Ікаріїн і його похідні продемонстрували специфічне пригнічення ФДЕ5, сприяли синтезу тестостерону та впливали на різні сигнальні шляхи (PI3K/AKT, TGFβ1/Smad2, p38/MAPK, Wnt, цитокіни). Це призводить до активації ендогенних стовбурових клітин, проліферації ендотеліальних і гладком'язових клітин, регенерації нервів і пригнічення фіброзу, відновлення патологічних змін у тканині пеніса й покращення еректильної функції.

Висновки. Препарати на основі *Epimedium sagittatum* застосовуються для усунення чоловічих сексуальних дисфункцій, таких як еректильна дисфункція та передчасна еякуляція, а також для корекції низки інших патологічних станів. Фітохімічні дослідження показали, що основною біологічно активною сполукою сухого водно-етанольного екстракту листя горянки стрілоподібної є ікаріїн, який визначає терапевтичний ефект препарату.

Механізм дії ікаріїну на еректильну дисфункцію опосередковано є регуляторним ефектом на фосфодіестеразу 5, антиоксидантним захистом сперматозоїдів людини, здатністю регулювати гліколітичні метаболічні шляхи для відновлення сперматогенезу, нормалізувати активність нейронів, які впливають на сексуальне збудження, концентрацію сперматозоїдів, сексуальну поведінку й рівні статевих гормонів.

Доклінічні дослідження *in vitro* й *in vivo* показали, що ікаріїн активує сигнальні шляхи PI3K/

AKT, NO-cGMP та ERα/Nrf2, стимулює гаметогенез, підвищує рівень тестостерону, покращує морфофункціональні параметри статевих органів і захищає клітини Лейдіга й Сертолі від токсичного та метаболічного ушкодження. Результати експериментальних моделей на тваринах були підтверджені низкою клінічних випробувань у чоловіків, які показали покращення еректильної функції, нормалізацію сексуальної поведінки й відновлення репродуктивних показників.

ЛІТЕРАТУРА

- Belenichev I., Ryzhenko V., Popazova O., Bukhtiyarova N., Gorchakova N., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Optimization of the search for neuroprotectors among bioflavonoids. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2024. Vol. 17. № 7. P. 877. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17070877>.
- Bondarenko L., Shayakhmetova G., Voronina A., Kovalenko V. Effects of metformin and losartane on hepatic cytochromes CYP3A, CYP2C and CYP2E1 functioning at metabolic syndrome in rats. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025. Vol. 9. № 3. P. 33–43. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.3.337336>.
- Brown E. S., Bice C., Putnam W. C., et al. Human safety and pharmacokinetics study of orally administered icariin: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Natural Product Communications*. 2019. Vol. 14. № 6. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X19856789>.
- Chen M., Hao J., Yang Q., Li G. Effects of icariin on reproductive functions in male rats. *Molecules*. 2014. Vol. 19, № 7. P. 9502–9514. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules19079502>.
- Dell'Agli M., Galli G. V., Dal Cero E., et al. Potent inhibition of human phosphodiesterase-5 by icariin derivatives. *Journal of Natural Products*. 2008. Vol. 71, № 9. P. 1513–1517. DOI: <https://doi.org/10.1021/np800049y>.
- Ding J., Tang Y., Tang Z., et al. Icariin improves the sexual function of male mice through the PI3K/AKT/eNOS/NO signalling pathway. *Andrologia*. 2018. Vol. 50, № 3. e12802. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12802>.
- Dmytrenko O., Lutsenko T., Dmytrenko A., Bespalova O. Assessment of efficiency and safety of phytocomposition with prostate-protective properties in the form of rectal suppositories. *Natural and Engineering Sciences*. 2024. Vol. 9. № 2. P. 407–425. DOI: <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>.
- Епімедійум (Epimedium). ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/icariin>.
- Gorchakova N., Harnyk T., Lushchik U., Shumeiko O., Klymenko O., Savchenko N., Doroshenko A., Ryzhenko O. Phytodrugs combined with pharmacotherapy agents for the treatment of neurodegenerative diseases (research literature review). *Phytotherapy Journal*. 2025. N. 2. P. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-5>.
- Gorchakova N., Belenichev I., Harnyk T., Lukianchuk V., Savchenko N., Yakovleva N. Antihypoxic properties of phytodrugs. *Phytotherapy Journal*. 2024. Vol. 1. № 1. P. 12–18. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-12>.
- Grechana O. V., Serbin A. G., Saliy O. O., Oksenykh O. Ye. Morphological studies as a component of the identity of medicinal plant raw materials. *The Odesa Medical Journal*. 2024. Vol. 6. № 6. P. 88–91. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-15>.
- He W., Liu H., Hu L., et al. Icariin improves testicular dysfunction via enhancing proliferation and inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021. Vol. 19. P. 168. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00851-9>.
- Huang Z.-S., Xiao H.-J., Qi T., et al. Antioxidative protective effect of icariin on the FeSO₄/H₂O₂-damaged human sperm based on confocal Raman micro-spectroscopy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*. 2014. Vol. 34. № 5. P. 755–760. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-014-1348-3>.
- Khudetskyi I., Antonova-Rafi Ju. Human influence and changes in nature on biological security (overview of the problem). *Phytotherapy Journal*. 2023. № 2. P. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-2-37>.
- Larionov V., Golovenko M., Valivodz I., Reder A. Inhibition of cytochrome P450 activities by propoxazepam: safety assessment in context for potential drug interactions. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025. Vol. 9. № 2. P. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.309378>.
- Lee E. L., Barnes J. Horny Goat Weed (Epimedium). *Journal of Primary Health Care*. 2025. Vol. 17. № 1. P. 96–98. DOI: <https://doi.org/10.1071/HC24183>.
- Li J., He Y., Zheng X., Li S., Wu Y., Shi W., Pan K., Sun J., Wang Z., Xu J., Zheng X. Flavonoids and prenylhydroquinones from the prepared folium of Epimedium sagittatum Maxim. and their inhibition against phosphodiesterase5A. *Fitoterapia*. 2023. Vol. 168, July. P. 105465. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105465>.
- Liu W.-J., Xin Z.-C., Xin H., et al. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. *Asian Journal of Andrology*. 2005. Vol. 7. № 4. P. 381–388. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2005.00066.x>.
- Luo M., Zhuge X., Ji L., Wang J., et al. Icariin ameliorates spermatogenesis disorder in obese mice induced by high-fat diet through regulating the glycolytic pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2023. Vol. 67. № 2. e2200524. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200524>.
- Lytvak O., Shaprynskyi V., Markova M., Zasieda Y. Complications after penis enhancement with hyaluronic acid: a literature review. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023. Vol. 11. № 3. 232–240. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):232-240](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):232-240).

- Ma H., He X., Yang Y., et al. The genus *Epimedium*: an ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011. Vol. 134. № 3. P. 519–541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.001>.
- Ma H., He X., Yang Y., Li M., Hao D., Jia Z. The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011. Vol. 134. № 3. P. 519–541. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.001>.
- Makarova M. N., Pozharitskaya O. N., Shikov A. N., et al. Effect of lipid-based suspension of *Epimedium koreanum* Nakai extract on sexual behavior in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. Vol. 114. № 3. P. 412–416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.021>.
- Masciarelli S., Horner K., Liu C., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3A-deficient mice as a model of female infertility. *Journal of Clinical Investigation*. 2004. Vol. 114. № 2. P. 196–205. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI21804>.
- Myroshnychenko M., Mishyn Y., Mishyna M., Marchenko I., Burov A. Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Vol. 33. № 2(53). P. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>.
- Ni G., Zhang X., Afedo S. Y., Rui R. Evaluation of the protective effects of icariin on nicotine-induced reproductive toxicity in male mice: a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020. Vol. 18. № 65. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00620-0>.
- Ning H., Xin Z.-C., Lin G., et al. Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells. *Urology*. 2006. Vol. 68. № 6. P. 1350–1354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.031>.
- Nishimatsu H., Kitamura T., Yamada D., et al. Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and five other natural medicines: comparison with traditional herbal medicines (Kampo). *Aging Male*. 2014. Vol. 17. № 3. P. 112–116. DOI: <https://doi.org/10.3109/13685538.2014.898176>.
- Niu Y., Lin G., Pan J., et al. Deciphering the myth of icariin and synthetic derivatives in improving erectile function from a molecular biology perspective: a narrative review. *Translational Andrology and Urology*. 2022. Vol. 11. № 7. P. 1007–1022. DOI: <https://doi.org/10.21037/tau-22-232>.
- Prystupa B. V., Bogatu S. I., Eberle L. V., Rozhkovsky Ya. V., Vorobyov D. A. Pharmacological and pharmacognostic analysis of plants of the genus *Stellaria*. *The Odesa Medical Journal*. 2025. № 2. P. 96–102. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-15>.
- Punyawudho B., Puttlerpong C., Wirotsaengthong S., Aramwit P. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of Cappa® for the treatment of mild or mild-to-moderate erectile dysfunction in Thai males. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2013. Vol. 10. № 4. P. 310–315.
- Sánchez-Gutiérrez M., Izquierdo-Vega A. J., Madrigal-Santillán E. O., et al. Icariin as a treatment proposal in mammalian reproduction. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. Vol. 17. № 9. P. 1104. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17091104>.
- Shah G. R., Chaudhari M. V., Patankar S. B., et al. Evaluation of a multi-herb supplement for erectile dysfunction: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012. Vol. 12. P. 155. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-155>.
- Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010. Vol. 7. Issue 1. Part 1. P. 39–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01521.x>.
- Shindel A. W., Xin Z.-C., Lin G., et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.), in vitro and in vivo. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010. Vol. 7. № 4. Pt. 1. P. 1518–1528. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01699.x>.
- Sun J., Wang D., Lin J., et al. Icariin protects mouse Leydig cell testosterone synthesis from the adverse effects of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019. Vol. 378. P. 114612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114612>.
- Trishch V., Mysak A., Khorosh V., Trishch A. A foreign body of the urethra and bladder (clinical case). *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13. № 1. P. 306–314. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):306-314](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):306-314).
- Tytov E., Yakovtsova I., Ivakhno I., Nehoduiko V., Makarov V., Panasenko S. Prognostic value of a panel of immunohistochemical markers for determining the risk of recurrence and progression of non-invasive bladder cancer. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023. Vol. 31, № 4. P. 391–403. DOI: [10.46879/ukroj.4.2023.391-403](https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.391-403).
- Tkachenko N., Protsenko O., Remnyova N., Chumak L., Smolienko N., Bielkina I., Marakhovskyi I., Korenieva Y., Bondarenko V. Morphometric features of the prostate gland in rats with sulphur-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D and saw palmetto fruit extract. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Vol. 33. № 1(52). P. 19–32. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-02>.
- Virag, R., Sussman, H. Erectile dysfunction: A public health issue? The need for consistent treatment. *Vascular diseases (Paris, France)*. 2025. Vol. 50(3-4). P. 120–126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vasdi.2025.05.003>.
- Wang H. Z., Zhang Q., Chen W., et al. Research progress on sex-hormone-like effects of epimedium. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2022. № 44. P. 465–468.
- Wang S., Wang H., Zhang Y., et al. Epimedium and its chemical constituents in cancer treatment: A comprehensive review of traditional applications, antitumor effects, pharmacokinetics, delivery systems, and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology*. 2025. № 347. P. 119738. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119738>.
- Xin Z. C., Kim E. K., Lin C. S., et al. Effects of Icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities. *Asian Journal of Andrology*. 2003. № 5. P. 15–18.
- Xin Z., Euikyung K., Tian Z., et al. Icariin on relaxation effect of corpus cavernosum smooth muscle. *Chinese Science Bulletin*. 2001. № 46. P. 1186–1190. <https://doi.org/10.1007/BF02900599>.
- Zhang J., Wang Y. B., Ma C. G., et al. Icarisid II, a PDE5 inhibitor from *Epimedium wanshanense*, increases cellular cGMP by enhancing NOS in diabetic ED rats corpus cavernosum tissue. *Andrologia*. 2012. № 44(Suppl. 1). P. 87–93.

- Zhang J., Zhang C., Liu A., et al. Synthesis of Icariin-Zinc and its protective effect on exercise fatigue and reproductive system related glands in male rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. № 12. P. 611722. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.611722>.
- Zhang S., Lv B., Huang X., et al. Effect of icariin complex on premature ejaculation. *Chinese Journal of Andrology*. 2010. № 24. P. 58–59.
- Zhao H., You X., Chen Q., et al. Icariin improves age-related testicular dysfunction by alleviating Sertoli cell injury via upregulation of the ER α /Nrf2-signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. № 11. P. 677. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00677>.
- Zhao Z.-L., Hu S.-H., Wan Z.-S., et al. Effect of Icariin on the transformation efficiency of induced pluripotent stem cells into sperm cells in vitro. *Revista Internacional de Andrologia*. 2023. № 21. P. 100373. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2023.100373>.
- Zhou M., Zheng W., Sun X., Yuan M., Zhang J., Chen X., Yu K., Guo B., Ma B. Comparative analysis of chemical components in different parts of Epimedium herb. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021. P№ 198. P. 113984. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113984>.

REFERENCES

- Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Gorchakova, N., Oksenyk, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Optimization of the search for neuroprotectors among bioflavonoids. *Pharmaceuticals*, 17(7), 877. <https://doi.org/10.3390/ph17070877>.
- Bondarenko, L., Shayakhmetova, G., Voronina, A., & Kovalenko, V. (2025). Effects of metformin and losartane on hepatic cytochromes CYP3A, CYP2C and CYP2E1 functioning at metabolic syndrome in rats. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 9(3), 33–43. <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.3.337336>.
- Brown, E. S., Bice, C., Putnam, W. C., et al. (2019). Human safety and pharmacokinetics study of orally administered icariin: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Natural Product Communications*, 14(6). <https://doi.org/10.1177/11934578X19856789>.
- Chen, M., Hao, J., Yang, Q., & Li, G. (2014). Effects of icariin on reproductive functions in male rats. *Molecules*, 19, 9502–9514. <https://doi.org/10.3390/molecules19079502>.
- Dell'Agli, M., Galli, G.V., Dal Cero, E., et al. (2008). Potent inhibition of human phosphodiesterase-5 by icariin derivatives. *Journal of Natural Products*, 71(9), 1513–1517. <https://doi.org/10.1021/np800049y>.
- Ding, J., Tang, Y., Tang, Z., et al. (2018). Icariin improves the sexual function of male mice through the PI3K/AKT/eNOS/NO signalling pathway. *Andrologia*, 50, e12802. <https://doi.org/10.1111/and.12802>.
- Dmytrenko, O., Lutsenko, T., Dmytrenko, A., & Bessalova, O. (2024). Assessment of efficiency and safety of phytocomposition with prostate-protective properties in the form of rectal suppositories. *Natural and Engineering Sciences*, 9(2), 407–425. <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>.
- Epimedium. (n.d.). In ScienceDirect. Retrieved October 17, 2025, from: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/icariin>.
- Gorchakova N., Harnyk T., Lushchik U., Shumeiko O., Klymenko O., Savchenko N., Doroshenko A., Ryzhenko O. Phytodrugs combined with pharmacotherapy agents for the treatment of neurodegenerative diseases (research literature review). *Phytotherapy Journal*. 2025. N. 2. P. 5-20. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-5>.
- Gorchakova, N., Belenichev, I., Harnyk, T., Lukianchuk, V., Savchenko, N., & Yakovleva, N. (2024). Antihypoxic properties of phytodrugs. *Phytotherapy Journal*, 1, 12–18. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-12>.
- Grechana, O.V., Serbin, A.G., Saliy, O.O., & Oksenyk, O.Ye. (2024). Morphological studies as a component of the identity of medicinal plant raw materials. *The Odesa Medical Journal*, 6, 88–91. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-15>.
- He, W., Liu, H., Hu, L., et al. (2021). Icariin improves testicular dysfunction via enhancing proliferation and inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19, 168. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00851-9>.
- Huang, Z.-S., Xiao, H.-J., Qi, T., et al. (2014). Antioxidative protective effect of icariin on the FeSO₄/H₂O₂-damaged human sperm based on confocal Raman micro-spectroscopy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology, Medical Sciences*, 34, 755–760. <https://doi.org/10.1007/s11596-014-1348-3>.
- Khudetskyy, I., & Antonova-Rafi, J. (2023). Human influence and changes in nature on biological security (overview of the problem). *Phytotherapy Journal*, 26–34. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-2-37>.
- Larionov, V., Golovenko, M., Valivodz, I., & Reder, A. (2025). Inhibition of cytochrome P450 activities by propoxazepam: Safety assessment in context for potential drug interactions. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 9(2), 4–11. <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.309378>.
- Lee, E.L., & Barnes, J. (2025). Horny goat weed/Epimedium. *Journal of Primary Health Care*, 17(1), 96–98. <https://doi.org/10.1071/HC24183>.
- Li, J., He, Y., Zheng, X., Li, S., Wu, Y., Shi, W., Pan, K., Sun, J., Wang, Z., Xu, J., & Zheng, X. (2023). Flavonoids and prenylhydroquinones from the prepared folium of Epimedium sagittatum Maxim. and their inhibition against phosphodiesterase5A. *Fitoterapia*, 168, 105465. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105465>.
- Liu, W.-J., Xin, Z.-C., Xin, H., et al. (2005). Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. *Asian Journal of Andrology*, 7, 381–388. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2005.00066.x>.
- Luo, M., Zhuge, X., Ji, L., Wang, J., et al. (2023). Icariin ameliorates spermatogenesis disorder in obese mice induced by high-fat diet through regulating the glycolytic pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, 67, e2200524. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200524>.
- Lytvak, O., Shaprynskyi, V., Markova, M., & Zasieda, Y. (2023). Complications after penis enhancement with hyaluronic acid: A literature review. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 11(3), 232–240. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(3\):232-240](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):232-240).
- Ma, H., He, X., Yang, Y., et al. (2011). The genus Epimedium: An ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 519–541. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.001>.

- Ma, H., He, X., Yang, Y., Li, M., Hao, D., & Jia, Z. (2011). The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 519–541. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.001>.
- Makarova, M. N., Pozharitskaya, O. N., Shikov, A. N., et al. (2007). Effect of lipid-based suspension of *Epimedium koreanum* Nakai extract on sexual behavior in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(3), 412–416. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.021>.
- Masciarelli, S., Horner, K., Liu, C., et al. (2004). Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3A-deficient mice as a model of female infertility. *Journal of Clinical Investigation*, 114, 196–205. <https://doi.org/10.1172/JCI21804>.
- Myroshnychenko, M., Mishyn, Y., Mishyna, M., Marchenko, I., & Burov, A. (2025). Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33(2(53)), 168–177. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>.
- Ni, G., Zhang, X., Afedo, S.Y., & Rui, R. (2020). Evaluation of the protective effects of icariin on nicotine-induced reproductive toxicity in male mouse: A pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00620-0>.
- Ning, H., Xin, Z.-C., Lin, G., et al. (2006). Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells. *Urology*, 68, 1350–1354. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.031>.
- Nishimatsu, H., Kitamura, T., Yamada, D., et al. (2014). Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and other five natural medicines – comparison with traditional herbal medicines (Kampo). *Aging Male*, 17, 112–116.
- Niu, Y., Lin, G., Pan, J., et al. (2022). Deciphering the myth of icariin and synthetic derivatives in improving erectile function from a molecular biology perspective: A narrative review. *Translational Andrology and Urology*, 11(7), 1007–1022. <https://doi.org/10.21037/tau-22-232>.
- Prystupa, B.V., Bogatu, S.I., Eberle, L.V., Rozhkovsky, Ya.V., & Vorobyov, D.A. (2025). Pharmacological and pharmacognostic analysis of plants of the genus *Stellaria*. *The Odesa Medical Journal*, 2, 96–102. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-15>.
- Punyawudho, B., Puttlerpong, C., Wirotsaengthong, S., & Aramwit, P. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of Cappelra® for the treatment of mild or mild to moderate erectile dysfunction in Thai males. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10, 310–315.
- Sánchez-Gutiérrez, M., Izquierdo-Vega, A. J., Madrigal-Santillán, E. O., et al. (2024). Icariin as a treatment proposal in mammalian reproduction. *Pharmaceuticals*, 17(9), 1104. <https://doi.org/10.3390/ph17091104>.
- Shah, G.R., Chaudhari, M.V., Patankar, S.B., et al. (2012). Evaluation of a multi-herb supplement for erectile dysfunction: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, 155. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-155>.
- Shamloul, R. (2010). Natural aphrodisiacs. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(1, Part 1), 39–49. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01521.x>.
- Shindel, A.W., Xin, Z.-C., Lin, G., et al. (2010). Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) in vitro and in vivo. *Journal of Sexual Medicine*, 7(4, Part 1), 1518–1528. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01699.x>.
- Sun, J., Wang, D., Lin, J., et al. (2019). Icariin protects mouse Leydig cell testosterone synthesis from the adverse effects of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 378, 114612. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114612>.
- Tkachenko, N., Protsenko, O., Remnyova, N., Chumak, L., Smolienko, N., Bielkina, I., Marakhovskiy, I., Korenieva, Y., & Bondarenko, V. (2025). Morphometric features of the prostate gland in rats with sulpiride-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D and saw palmetto fruit extract. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33(1(52)), 19–32. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-02>.
- Trishch, V., Mysak, A., Khorosh, V., & Trishch, A. (2025). A foreign body of the urethra and bladder (clinical case). *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13(1), 306–314. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):306-314](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):306-314).
- Tytov, E., Yakovtsova, I., Ivakhno, I., Nehoduiko, V., Makarov, V., & Panasenko, S. (2023). Prognostic value of a panel of immunohistochemical markers for determining the risk of recurrence and progression of non-invasive bladder cancer. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*, 31(4), 391–403. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2023.391-403>.
- Virag, R., Sussman, H. Erectile dysfunction: A public health issue? The need for consistent treatment. *Vascular diseases (Paris, France)*. 2025. Vol. 50(3-4). P. 120–126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vasdi.2025.05.003>
- Wang, H.Z., Zhang, Q., Chen, W., et al. (2022). Research progress on sex-hormone-like effects of epimedium. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*, 44, 465–468.
- Wang, S., Wang, H., Zhang, Y., et al. (2025). Epimedium and its chemical constituents in cancer treatment: A comprehensive review of traditional applications, antitumor effects, pharmacokinetics, delivery systems, and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology*, 347, 119738. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119738>.
- Xin, Z.C., Kim, E.K., Lin, C.S., et al. (2003). Effects of Icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities. *Asian Journal of Andrology*, 5, 15–18.
- Xin, Z., Euikyung, K., Tian, Z., et al. (2001). Icariin on relaxation effect of corpus cavernosum smooth muscle. *Chinese Science Bulletin*, 46, 1186–1190. <https://doi.org/10.1007/BF02900599>.
- Zhang, J., Wang, Y.B., Ma, C.G., et al. (2012). Icarisid II, a PDE5 inhibitor from *Epimedium wanshanense*, increases cellular cGMP by enhancing NOS in diabetic ED rats corpus cavernosum tissue. *Andrologia*, 44(Suppl. 1), 87–93.
- Zhang, J., Zhang, C., Liu, A., et al. (2021). Synthesis of Icariin-Zinc and its protective effect on exercise fatigue and reproductive system related glands in male rats. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 611722. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.611722>.
- Zhang, S., Lv, B., Huang, X., et al. (2010). Effect of icariin complex on premature ejaculation. *Chinese Journal of Andrology*, 24, 58–59.
- Zhao, H., You, X., Chen, Q., et al. (2020). Icariin improves age-related testicular dysfunction by alleviating Sertoli cell injury via upregulation of the ER α /Nrf2-signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 677. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00677>.

Zhao, Z.-L., Hu, S.-H., Wan, Z.-S., et al. (2023). Effect of Icaritin on the transformation efficiency of induced pluripotent stem cells into sperm cells in vitro. *Revista Internacional de Andrología*, 21, 100373. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2023.100373>.

Zhou, M., Zheng, W., Sun, X., Yuan, M., Zhang, J., Chen, X., Yu, K., Guo, B., & Ma, B. (2021). Comparative analysis of chemical components in different parts of Epimedium herb. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 198, 113984. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113984>.

Стаття надійшла до редакції 28.08.2025

Стаття прийнята до друку 03.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: Горчакова Н.О. як головний редактор не брала участь в оцінюванні рукопису; інші автори не повідомляли про конфлікт інтересів.

Внесок авторів:

Бондаренко Л.Б. – ідея, проведення дослідження, написання статті;

Горчакова Н.О. – дизайн дослідження, коректування статті;

Голембіовська О.І. – пошук літератури, анотації, висновки;

Беспалова О.Я. – аналіз, коректування статті, резюме.

Електронна адреса для листування з авторами: bespalova.olena@lil.kpi.ua

UDC 616.5-003.93:595.143.6

Ruslan AMINOV

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

ORCID: 0000-0002-8471-1525

SCOPUS: 57201256382

Alina AMINOVA

Junior Research Fellow of the laboratory of cellular and organismal biotechnology of the research department, Zaporizhzhia National University, Universytetska str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69011 (alina.evlash@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6638-8576

SCOPUS: 57478678000

Lyudmyla MAKYEYEVA

Postgraduate Student at the Department of Physiology, Immunology, and Biochemistry With a Course in Civil Defense and Medicine, Zaporizhzhia National University, Universytetska str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69011; Teaching Assistant at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (lyudmylamakyeyeva@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3188-2638

SCOPUS: 57222570859

Oleksandr FROLOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Laboratory of Cellular and Organismal Biotechnology of the Research Department, Zaporizhzhia National University, Universytetska str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69011 (a_frolov@ukr.net)

ORCID: 0009-0001-5094-2501

SCOPUS: 57237496500

Yevgeny FEDOTOV

PhD in Biology, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (biolog7771@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8333-5946

SCOPUS: 57216921230

Olena POTOTSKA

PhD in Biology, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (eipototskaya73@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7635-5129

SCOPUS: 58698832500

To cite this article: Aminov R., Aminiva A., Makyeyeva L., Frolov O., Fedotov Ye., Pototska O. (2025). Morfofunktsionalna kharakterystyka rizanoi rany shkiry shchuriv pislia farmakolohichnoi korektsii vodno-solovym ekstraktom medychnoi piavky *Hirudo verbana* [Morphofunctional characteristics of incised skin wounds in rats after pharmacological correction with a water-salt extract of the medicinal leech *Hirudo verbana*]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 58–67, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-58>

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF INCISED SKIN WOUNDS IN RATS AFTER PHARMACOLOGICAL CORRECTION WITH A WATER-SALT EXTRACT OF THE MEDICINAL LEECH *HIRUDO VERBANA*

Actuality. Wound healing of the skin is an important and complex process that consists of a cascade of dynamic and highly regulated cellular, humoral, and molecular mechanisms. It begins immediately after injury and can last for years, often requiring pharmacological correction. One such means of correction may be a water-salt extract of the medicinal leech *Hirudo verbana*, due to its wide range of therapeutic effects.

The purpose of the work. Is to reveal the morphofunctional characteristics of incised skin wounds in rats after pharmacological correction with a water-salt extract of the medicinal leech *Hirudo verbana*.

Materials and methods. Ninety male white laboratory rats weighing 245–260 g were used in the experiment. Circular full-thickness skin wounds measuring 1.5 cm in diameter were created using a standardized template. In the control group, wound healing occurred spontaneously without any therapeutic intervention. In the first experimental group, moistened compresses with a water-salt extract of the medicinal leech (*Hirudo verbana*) were applied to the wound site on days 1, 2, 3, 7, 10, and 14. In the second experimental group, “Wundahyl” ointment was applied on the same days. The concentration of the water-salt extract was 0.022 mg/mL. Tissue samples from the wound bed and the adjacent intact area (within 1 cm from the wound edge) were collected on the day of application, as well as on days 3, 7, and 30 post-injury.

Research results. Under the influence of the water-salt extract of the medicinal leech, the number of newly formed active hair follicles and blood vessels significantly increased at early stages of the study compared to the “Wundahyl”-treated group. By day 3, the first experimental group showed intensive granulation tissue formation and a noticeable reduction in the inflammatory response. Numerous active and developing hair follicles at various stages of morphogenesis, along with new blood vessel formation, were observed. This trend persisted on days 7 and 30 in both experimental groups. In the control group, mostly mature (old) hair follicles were detected, some exhibiting morphological signs of apoptosis.

Conclusions. A marked reduction in inflammation by day 3, along with intensive granulation tissue formation, epithelialization, and an increased number of newly formed hair follicles and blood vessels at all time points in the group treated with the leech extract, underscores its ability to accelerate regenerative processes compared to both the control group and the reference preparation.

Key words: cutaneous wound healing, stages of reparative regeneration, medicinal leech, *Hirudo verbana*.

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

Аліна АМІНОВА

молодший науковий співробітник лабораторії клітинної та організмної біотехнології науково-дослідної частини, Запорізький національний університет, вул. Університетська, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69011 (alina.evlash@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6638-8576

SCOPUS: 57478678000

Людмила МАКЄЄВА

аспірант кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, Запорізький національний університет, вул. Університетська, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69011; асистент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (lyudmylamakyeyeva@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3188-2638

SCOPUS: 57222570859

Олександр ФРОЛОВ

доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник лабораторії клітинної та організмної біотехнології науково-дослідної частини, Запорізький національний університет, вул. Університетська, 66, м. Запоріжжя, Україна, 69011 (a_frolov@ukr.net)

ORCID: 0009-0001-5094-2501

SCOPUS: 57237496500

Євгеній ФЕДОТОВ

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, проспект Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (biolog7771@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8333-5946

SCOPUS: 57216921230

Олена ПОТОЦЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, проспект Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (eipototskaya73@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7635-5129

SCOPUS: 58698832500

Бібліографічний опис статті: Амінов Р., Амінова А., Макєєва Л., Фролов О., Федотов Є., Потоцька О. (2025). Морфофункціональна характеристика різаної рани шкіри щурів після фармакологічної корекції водно-сольовим екстрактом медичної п'явки *Hirudo verbana*. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 58–67, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-58>

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВИМ ЕКСТРАКТОМ МЕДИЧНОЇ П'ЯВКИ *HIRUDO VERBANA*

Актуальність. Загоєння ран шкіри є важливим і складним процесом, який складається з каскаду динамічних і високорегульованих реакцій клітинних, гуморальних і молекулярних механізмів, що починається безпосередньо після поранення й може тривати роками та потребувати фармакологічної корекції, чим може слугувати водно-сольовий екстракт медичної п'явки *Hirudo verbana* за рахунок прояву широкого спектру терапевтичної дії.

Мета дослідження – дослідити морфофункціональну характеристику різаної рани шкіри щурів після фармакологічної корекції водно-сольовим екстрактом медичної п'явки *Hirudo verbana*.

Матеріал і методи. Використано 90 білих самців лабораторних щурів вагою 245–260 г. У тварин вирізали круглі ділянки шкіри розміром 1,5 см за допомогою шаблону. У контрольній групі загоєння рани відбувалося спонтанно без будь-якої корекції; у першій дослідній групі на 1, 2, 3, 7, 10 та 14 добу на місце ураження наносили примочки, змочені водно-сольовим екстрактом медичної п'явки, у другій дослідній групі наносили мазь «Вундехіл». Концентрація водно-сольового екстракту становила 0,022 мг/мл. Зразки з ложа рани й сусідньої інтактної групи (до 1 см за краєм рани) збирали в день нанесення, на 3, 7 і 30 дні після травми.

Результати дослідження. Під впливом водно-сольового екстракту медичної п'явки кількість новоутворених активних волосяних фолікулів і кровоносних судин значно збільшується на початкових термінах дослідження порівняно з маззю «Вундехіл». До 3-го дня в першій дослідній групі спостерігається інтенсивне формування грануляційної тканини й помітне зменшення запальної реакції, реєструється значна кількість активних і молодих фолікулів на різних стадіях і наявність утворення судин. Ця динаміка продовжується й на наступних термінах – 7 і 30 добу, в обох дослідних групах. У контрольній групі переважають старі волосяні фолікули, частина з яких має морфологічні ознаки апоптозу.

Висновок. Значне зменшення запальної реакції вже на 3 добу досліді, інтенсивне формування грануляційної тканини й епітелізація, збільшення кількості новоутворених волосяних фолікулів і судин на всіх термінах досліді під впливом водно-сольового екстракту підкреслює прішвидшені регенеративні процеси порівняно з контрольною групою та референт-препаратом.

Ключові слова: загоєння шкірних ран, етапи репаративної регенерації, медична п'явка, *Hirudo verbana*.

Introduction. The skin is the largest organ of the body and performs a wide range of functions. It serves as a vital sensory organ, participates in gas and heat exchange, excretes metabolic waste products, water vapor, and bactericidal substances, and is involved in the synthesis of vitamin D (Mansfield et al., 2020; Jiao et al., 2024; Makyeyeva et al., 2025). The skin also plays a key role in the immune system, protecting the body from harmful environmental factors (Mansfield et al., 2020; Makyeyeva et al., 2025). When a wound occurs, both local and systemic reactions are triggered. Systemic responses include increased basal metabolism and catabolism under the influence of the sympathetic nervous system and hormonal regulation. Local responses are directed toward wound healing and follow a well-defined pattern (Mansfield et al., 2020).

The healing of an acute skin wound involves four main, sequential, and regulated phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling (Mansfield et al., 2020; Peña et al., 2024; Makyeyeva et al., 2025). The first phase begins immediately after injury. Hemostasis provides an immediate response to trauma and functions to prevent blood loss at the wound site. The next phase, inflammation, begins in its early stage with the activation of the complement system and the

classical molecular cascade, leading to infiltration of the wound by polymorphonuclear leukocytes (Makyeyeva et al., 2024; Peña et al., 2024). In the later stages of inflammation, the number of these cells decreases, and monocytes migrate into the wound, where they differentiate into macrophages (Makyeyeva et al., 2024; Alghazal et al., 2024). Lymphocytes also infiltrate the wound environment during the late inflammatory phase, influencing fibroblast proliferation and collagen biosynthesis. The absence of neutrophils and a decrease in macrophage numbers indicate the resolution of inflammation and the onset of the proliferative phase. During the third phase of wound healing, cell proliferation dominates, aiming to restore the vascular system and fill the wound defect with granulation tissue. In the subsequent remodeling phase, scar tissue is formed (Broughton et al., 2006; Gonzalez et al., 2016; Jiao et al., 2024;). For physiologically normal wound healing, additional support is often required, as wounds frequently become chronic, leading to complications involving various organs and systems (Sun et al., 2022; Rippon et al., 2022; Makyeyeva et al., 2024). As a result, increasing attention has been paid to substances of endogenous or natural origin – including plant- and animal-based compounds – that can be used to stimulate and normalize

reparative regeneration (Saleh et al., 2022; Makyeyeva et al., 2024). One of these approaches is hirudotherapy, which involves the therapeutic use of medicinal leeches (ML) (Aminov et al., 2017; Sharma et al., 2020; Aminov et al., 2022; Aminov et al., 2023; Chhayani et al., 2023). This method is considered one of the most effective and natural ways to support wound healing mechanisms, as MLs contain more than 100 biologically active substances (BAS) with a wide range of therapeutic effects (Balasooriya et al., 2021; Aminov et al., 2023; Chhayani et al., 2023). Due to these properties, leeches can be used to treat chronic non-healing wounds such as diabetic foot ulcers, pressure sores, and venous leg ulcers, as demonstrated in experimental studies (Balasooriya et al., 2021; Aminov et al., 2023; Chhayani et al., 2023). It has been shown that species such as *Hirudo orientalis* and *Hirudo medicinalis* can accelerate the healing of primary incised skin wounds in rats (Amani et al., 2021; Zakian et al., 2022). Our previous studies have confirmed the positive physiological and reparative regeneration of the thymus and spleen in rats treated with MLs or their water-salt extract (Aminov et al., 2017; Aminov et al., 2022; Aminov et al., 2023). MLs are also widely used to address venous congestion problems. For example, they help maintain venous drainage and revascularization of reimplanted tissue. In surgical reimplantation – even in cases of gangrene – leeches can reduce pain and necrosis (Sharma et al., 2020; Chhayani et al., 2023). Moreover, the combination of *Pongamia pinnata* bark and hirudotherapy has been proven to accelerate the healing of large ulcerative wounds and reduce pain (Balasooriya et al., 2021). Given the wide therapeutic effects of medicinal leeches, it has become relevant to investigate the morphofunctional characteristics of incised skin wounds in rats following pharmacological correction with a water-salt extract of the ML *Hirudo verbana*.

Materials and methods. The study was conducted on 90 male white laboratory rats weighing 245–260 g. The experimental animals were housed under standard sanitary and hygienic conditions and fed a balanced compound feed. After the induction of experimental incised wounds, the animals were housed individually in separate cages with weekly bedding changes under aseptic conditions. During the observation period, no signs of contaminating bacterial infection were detected in any of the animal groups. Throughout the study, the rats were kept in a vivarium under controlled conditions: temperature 20–25°C, relative humidity not exceeding 55%, and a natural day-night light cycle. All experimental procedures were performed in accordance with the “International Guidelines for Biomedical Research Involving Animals” and the national “Joint Ethical Principles for

Animal Experiments” (Ukraine, 2001), as well as the EU Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, as well as the protocol from the bioethics commission at the Faculty of Biology of Zaporizhzhia National University for the planned research (protocol No. 1). The ML 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).

The wound model was created as follows: under ketamine anesthesia (40 mg/kg body weight), and after thorough shaving of the interscapular region, surgical procedures were performed under aseptic and antiseptic conditions. The animals were then randomly divided into three groups of 30 animals each. Circular skin areas measuring 1.5 cm in diameter were excised using surgical scissors and a standard template (Makyeyeva et al., 2024, 2025). In the control group, wound healing occurred spontaneously without any pharmacological intervention. In the first experimental group, on days 1, 2, 3, 7, 10, and 14, compresses soaked in a water-salt extract of the medicinal leech (*Hirudo verbana*) were applied to the site of injury. In the second experimental group, a reference preparation “Wundahyl” ointment (produced by “EIM”, Ukraine) – was applied on the same days.

Preparation of the water-salt extract:

A total of 35 medicinal leeches (*Hirudo verbana*), weighing 0.8–1.1 g each, were selected. After being gently dried on sterile filter paper, the leeches were fragmented and ground in crushed sterile glass with physiological saline to extract tissue components. The homogenate was filtered, washed with saline, dried again, and re-ground. The resulting material was mixed with physiological saline at a mass ratio of 1:10. The mixture was extracted in a refrigerator, then centrifuged, and the supernatant was passed through sterile Millipore bacteriological filters. The protein concentration in the final extract was determined using a colorimetric method with pyrogallol red and molybdate on a Beckman Coulter AU480 biochemical analyzer (Aminov et al., 2018).

The concentration of the extract was 0.022 mg/mL. Tissue samples from the wound bed and the adjacent intact area (within 1 cm from the wound edge) were collected on the day of application, and on days 3, 7, and 30 after injury. Skin samples were fixed in a 10% neutral formalin solution in dark glass containers and stored at room temperature for 3 days prior to histological analysis. Standard histological procedures were followed:

tissues were embedded in paraffin blocks, and serial sections (5 μm thick) were cut using a Thermo Scientific HM 325 microtome (Thermo Scientific, Massachusetts, USA). The sections were stained with hematoxylin and eosin. Microphotographs were taken using a PrimoStar iLED microscope and an Axio Cam ERc5s camera (ZEISS, Germany), followed by analysis using ZEISS ZEN 3.5 microscopy software (Blue Edition).

Statistical comparison of the results was performed between two samples for each measured indicator. Initially, comparisons were made between the intact group and the control group at each time point of wound healing, and between the intact group and the experimental group at each time point. Subsequently, the control and experimental groups were compared at each time point. Statistical analysis was performed using parametric methods (Student's t-test with Bonferroni correction), after verifying the normal distribution of the samples with a one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Data were processed using IBM SPSS Statistics 21.0 software (USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The results of the morphological analysis of rat skin during wound healing were expressed as mean $\pm$ standard deviation (mean $\pm$ SD).

Results. As a result of the study, the epidermal thickness in the intact group was $14.05 \pm 2.43 \mu\text{m}$ (table), with indistinct boundaries between the epidermal layers, and their thickness corresponding to physiological norms (fig. 1a) (Makyeyeva et al., 2025; Mansfield et al., 2020; Jiao et al., 2024). The dermis occupied the major portion of the skin (cross-sectional thickness – $217.76 \pm 11.23 \mu\text{m}$). The thickness of the subcutaneous tissue was $99.43 \pm 8.44 \mu\text{m}$ (table), primarily dispersed between the dermis and underlying muscle tissue. In the control group on day 3, the epidermal thickness in the periwound area increased significantly to $40.83 \pm 5.45 \mu\text{m}$ (table 1), which was statistically significantly higher than in both the intact and experimental groups ($p \leq 0.05$). The wound was covered by a scab, and inflammatory reactions were observed along the wound margins (fig. 1b). Leukocyte infiltration was evident in the dermis. The thickness of subcutaneous tissue increased by 3.77%, while the area of hair follicles decreased by 20.77%, and the area of sebaceous glands decreased by 34.17% compared to the intact group (table) ($p \leq 0.05$). Most of the hair follicles were mature, and some showed morphological signs of apoptosis. By day 7 in the control group, the wound remained covered by a scab. In contrast, in the first experimental group by day 3, granulation tissue had already formed in the wound bed, accompanied by active angiogenesis, reduced inflammation, and an almost complete absence of leukocyte infiltration at the wound site

(figs. 1c, d). In comparison with the second experimental group treated with the reference preparation “Wundahyl” (fig. 1e, j, m), where intensive development of granulation tissue was observed only starting from day 7.

A large number of active and young newly formed hair follicles at various developmental stages were noted. No desquamation of the stratum corneum was observed, and only a small number of leukocytes were present in the papillary layer. The epidermal thickness in the periwound area was $16.80 \pm 2.33 \mu\text{m}$ (table), which did not differ significantly from the intact group, but was significantly lower than in the control group ($p \leq 0.05$). Also at this period, the control group showed signs of granulation tissue growth, fibroblast proliferation, collagenogenesis, and angiogenesis, along with the onset of re-epithelialization and marked inflammation (fig. 1g). A thin scab was present at the wound site, and numerous leukocytes were detected in the papillary layer (fig. 1g). Some residual inflammation and purulent inclusions were still observed beneath the epidermis. Upon scab separation, newly forming epithelium was observed. Epidermal thickness began to decrease, reaching $21.24 \pm 2.21 \mu\text{m}$, which was still significantly higher than in both the intact and experimental groups (table). The thickness of the subcutaneous tissue decreased by 10.50%, while the area of hair follicles increased by 36.32% compared to the intact group ($p \leq 0.05$). Only a small number of hair follicles were present, many of which showed morphological signs of apoptosis. On day 7 in the first experimental group, there was a trend toward an increase in dermal thickness to $200.08 \pm 11.13 \mu\text{m}$ compared to the control group, along with a 34.43% increase in the area of hair follicles and a 14.24% decrease in the area of sebaceous glands compared to the intact group ($p \leq 0.05$) (table 1). The thickness of the subcutaneous tissue also increased by 19.36% compared to the intact group and by 27.83% compared to the control group (table) ($p \leq 0.05$). A substantial number of newly formed young hair follicles were observed, distributed across all skin layers. Intensive granulation tissue development and subsequent epithelialization were evident (figs. 1h, i). Inflammatory cells were virtually absent in the dermis, and the tissue layers appeared more mature, with a high density of blood vessels and active hair follicles (figs. 1h, i). The thickness of the epidermis began to decrease and did not differ statistically from that of freshly excised (intact) skin (table). On day 30, complete wound epithelialization was observed in both the control and experimental groups, with some areas showing scarring (figs. 1k, l, m). In the experimental groups, a large number of hair follicles were present (figs. 1l, m). The wound area was fully covered with newly grown

hair, and scarring was barely visible, in contrast to the control group where hair regrowth was minimal. In the the first experimental group, the thickness of the subcutaneous tissue as well as the area of hair follicles and sebaceous glands were significantly greater compared to both the control, intact and second experimental groups (table). A considerable number of hair follicles were observed across all skin layers in the first experimental group. Notably, hair follicles were also detected within the scar tissue of the experimental group. When comparing the efficacy of the leech-derived extract with the reference drug “Wundahyl”, both agents demonstrated enhanced reparative properties relative to the control and intact groups (table). However, in the first exper-

imental group treated with the medicinal leech extract, granulation tissue formation was already evident at early stages-from day 3-accompanied by active angiogenesis and reduced inflammation. In contrast, in the second experimental group, granulation tissue development was only observed starting from day 7. At later stages, the effects of both treatments were nearly equivalent when compared with the intact and control groups (table).

It is also noteworthy that under the influence of the reference drug, compared to the leech extract, the number and area of hair follicles were, on average, 28.87% lower, sebaceous glands were reduced by an average of 20.44%, and the thickness of the hypodermal layer was reduced by an average of 21.92% (table, figs. 11, m).

Table

Morphological changes in an excisional wound (mean±SD)

Indicator	Intact (n=60)	Control group (n=30)			The first experimental group (n=30) water-salt extract of the medicinal leech			The second experimental group (n=30) ointment «Wundahyl»		
		Day 3 (n=10)	Day 7 (n=10)	Day 30 (n=10)	Day 3 (n=10)	Day 7 (n=10)	Day 30 (n=10)	Day 3 (n=10)	Day 7 (n=10)	Day 30 (n=10)
Thickness epidermis, µm	14.05±2.43	40.83±5.45*	21.24±2.21*	19.14±2.88	16.80±2.33**	15.59±2.01**	16.21±2.11	26.55±2.93*	19.41±2.77	17.68±2.23
Thickness dermis, µm	217.76±11.23	176.8±8.77*	187.1±11.01*	277.25±16.45*	187.10±12.76*	200.08±11.13	228.50±16.97**	180.8±7.66*	199.1±10.32	240.25±15.33**
Thickness subcutaneous tissue, µm	99.43±8.44	103.33±9.11	88.99±7.43	105.33±17.31	114.80±17.89	123.30±13.84*,**	155.45±11.76*,**	98.33±8.66	94.99±7.66	110.33±14.32
Hair follicle area, µm ²	296.00±17.77	234.51±12.17*	464.8±19.51*	292.70±17.69	330.79±17.66**	451.40±19.33*	539.50±23.24*,**	255.51±10.22*	440.8±17.44*	300.71±17.33
Sebaceous gland area, µm ²	490.50±20.63	322.91±18.31*	453.24±17.44	410.57±20.75*	605.47±24.27*,**	420.67±18.12*	630.63±25.33*,**	390.77±16.22*,**	410.13±15.32*	490.66±20.66**

* – Differences the control and experimental groups on days 3, 7, and 30 compared to the intact group, (p≤0.05)

**– Differences between the experimental and control groups on days 3, 7, and 30, (p≤0.05)

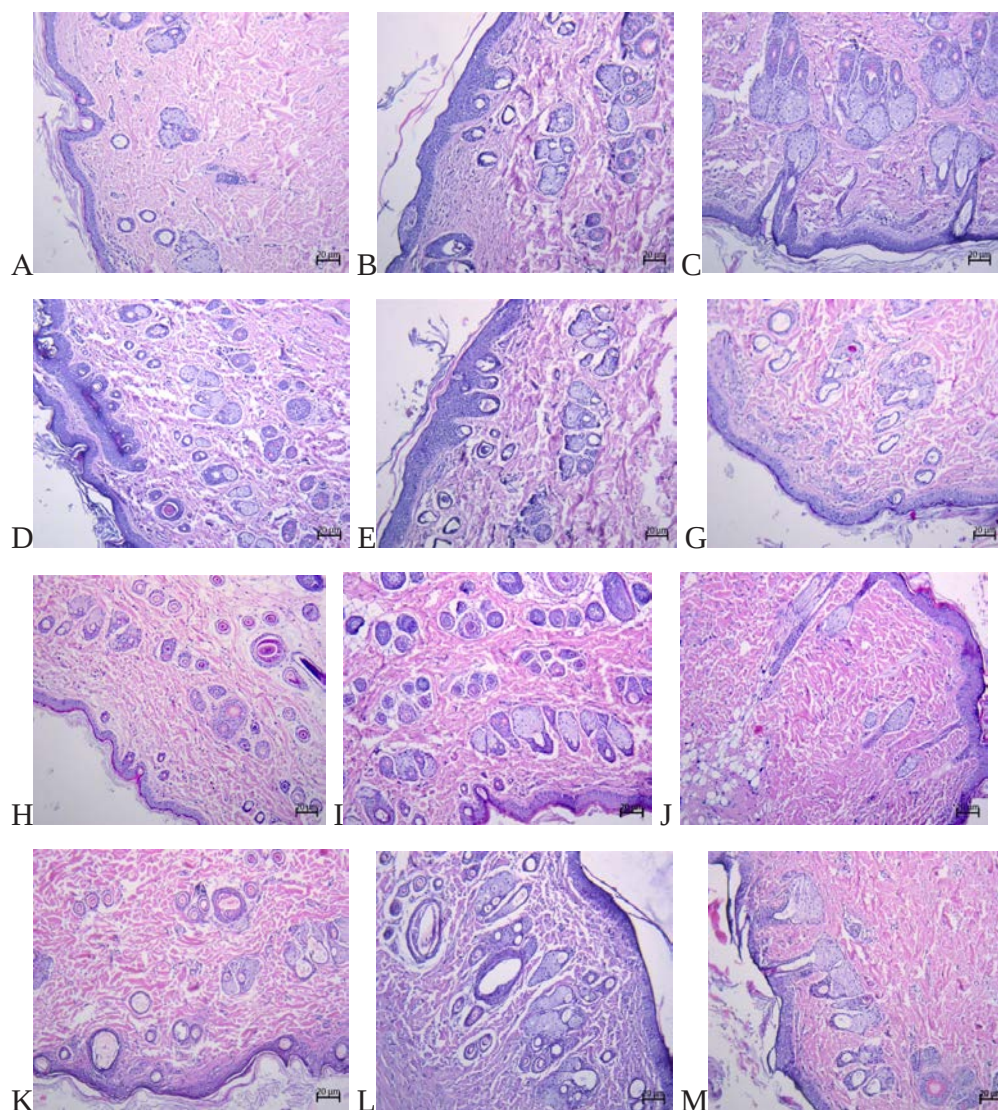


Fig. 1. Microphotographs of a skin flap excised in periwound and wound area (A–M) in control and experimental groups of rats at different periods of healing:

- A** – Day of wounding, intact group
- B** – Day 3 of wound healing, control group
- C, D** – Day 3 of wound healing, the first experimental group (water-salt extract of the medicinal leech)
- D E** – Day 3 of wound healing, the second experimental group (ointment E “Wundahyl”)
- F G** – Day 7 of wound healing, control group
- G H, I** – Day 7 of wound healing, the first experimental group (water-salt extract of the medicinal leech)
- J** – Day 7 of wound healing, the second experimental group (ointment H “Wundahyl”)
- I K** – Day 30 of wound healing, control group
- J L** – Day 30 of wound healing, the first experimental group (water-salt extract of the medicinal leech)
- M** – Day 30 of wound healing, the second experimental group (ointment K “Wundahyl”)

Discussion. Skin wound healing is a crucial and complex process consisting of a cascade of dynamic and tightly regulated cellular, humoral, and molecular mechanisms that begins immediately after injury and may last for years. This process is regulated through sequential but overlapping phases (Mansfield et al., 2020; Jiao et al., 2024). Typically, it proceeds through three overlapping stages: hemostasis/inflammation, proliferation/differentiation, and remodeling (Broughton et al., 2006; Gonzalez et al., 2016; Jiao et al., 2024). One of the factors that can accelerate wound healing is tissue perfusion, and BAS found in leeches contribute to this process by enhancing perfusion. In addition, ML release various anticoagulants into the wound, such as hirudin and factor Xa inhibitors, which prevent scab formation and thereby accelerate skin wound healing (Balasooriya et al., 2021; Aminov et al., 2023; Chhayani et al., 2023).

These findings are consistent with our own results, where we observed intensive granulation tissue formation in the experimental group as early as day 3, while the control group showed comparable granulation only by day 7. Furthermore, in the experimental group, a significant number of newly formed young hair follicles at various developmental stages were present at each observation time point. These follicles were located across all examined skin layers. This observed effect may be attributed to the action of leech-derived peptidases, which can influence the functional activity of various cell types, including endothelial cells, lymphocytes, platelets, and macrophages – thus promoting granulation tissue formation. Moreover, the water-salt extract may stimulate the production of cytokines, their receptors, and growth factors. During the wound healing process, growth factors play a critical role in the migration of neutrophilic granulocytes, monocytes, and fibroblasts to the site of inflammation. They also stimulate cell proliferation and collagen synthesis, enhance angiogenesis, and are involved in the morphogenesis of hair follicles. Additionally, the presence of anticoagulant substances such as kallikrein inhibitors, apyrase, and hirudin is essential in regulating blood coagulation mechanisms. The presence of eglin C also contributes to the reduction of free oxygen radicals in neutrophils, preventing inflammation and tissue destruction (Amani et al., 2021; Zakian et al., 2022). This anti-inflammatory effect is clearly observed in the experimental group by day 3, where inflammation and leukocyte presence are virtually absent. Rapid regrowth of new hair at the site of the excised flap, similar to what was observed in our experimental group, can be attributed to improved blood supply to the hair follicles as a result of enhanced local circulation and the formation of new, active follicular structures (Balasooriya et al., 2021; Chhayani et al., 2023). This effect may also be linked to the release of vasodilators,

such as histamine-like substances, acetylcholine, and carboxypeptidase A inhibitors, which are capable of increasing local blood flow, reducing edema, and preventing venous congestion. These actions help restore proper tissue perfusion, supplying oxygen and nutrients essential for regeneration to the surrounding skin and hair follicles. Numerous studies have confirmed the presence of anti-inflammatory and vasodilatory agents in leech saliva (Amani et al., 2021; Zakian et al., 2022), which enhance microcirculation in tissues, support thrombolytic and immunostimulatory activities, and improve tissue nutrition and immune function (Balasooriya et al., 2021; Amani et al., 2021; Zakian et al., 2022; Aminov et al., 2023; Chhayani et al., 2023). Our results support these findings. As early as day 3, we observed a near absence of leukocytes and a marked reduction in inflammation in the experimental group, in contrast to the control group, where inflammation persisted through day 7. This suggests an accelerated transition from the inflammatory to the proliferative phase of wound healing, supported by the intense granulation tissue formation seen in the experimental group on both day 3 and day 7. Notably, by day 7, the subcutaneous tissue as well as regions containing hair follicles and sebaceous glands had increased significantly – especially in the experimental group – which may reflect enhanced proliferative activity induced by the water-salt extract of *Hirudo verbana* (Balasooriya et al., 2021; Zakian et al., 2022; Chhayani et al., 2023). Beginning on day 7 and continuing throughout subsequent time points, we also observed a significant increase in the number of blood vessels in the experimental group compared to controls. Similar effects have been reported by other authors. For instance, in the treatment of diabetic foot ulcers, hirudotherapy was associated with successful wound healing due to enhanced vascularization and reduced tissue stagnation (Balasooriya et al., 2021; Chhayani et al., 2023). It should also be noted that the water-salt extract of *Hirudo verbana* induced accelerated regenerative processes compared to the reference preparation “Wundahyl”. Specifically, the extract promoted faster reparative skin regeneration at the early stages of wound healing, which subsequently leveled out at the later stages in both treatment groups.

Conclusions. Complex of bioactive compounds present in the organism of the medicinal leeches significantly increase the number of newly formed active hair follicles and blood vessels, directly indicating the regenerative potential of these substances. By day 3, the first experimental group exhibited intense granulation tissue formation and a marked reduction in inflammation compared to both the control, intact and second experimental groups. From day 7 onward, an increase in the papillary dermal layer – responsible for nourishing the epidermis – was observed.

BIBLIOGRAPHY

- Makyeveva L., Frolov O., Aliyeva O. Morphometric Changes in Rat Periwound Skin During Healing of Excisional Wounds After Exposure to Chronic Social Stress. *Innov Biosyst Bioeng*. 2025. Vol. 9(1). P. 13–25. URL: <https://ibb.kpi.ua/article/view/310092>.
- Mansfield K., Naik S. Unraveling immune-epithelial interactions in skin homeostasis and injury. *Yale. J. Biol. Med.* 2020. Vol. 93(1). P. 133–143.
- Skin homeostasis: Mechanism and influencing factors / Q. Jiao, et al. *J. Cosmet. Dermatol.* 2024. Vol. 27(1). P. 123–134. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16155>.
- Peña O. A., Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024. Vol. 25. P. 599–616. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>.
- Makyeveva L., Frolov O., Aliyeva O. Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress. *Chasopys – Phytotherapy Journal*. 2024. № 2. P. 36–46. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-36>.
- Alghazal A. M., Hamed R. S., Deleme Z. H. Impact of rhamnolipid on skin wound regeneration in rats. *Al-Rafidain Dental. Journal*. 2024. Vol. 24(1). P. 220–230. DOI: <https://doi.org/10.33899/RDENJ.2024.148304.1255>.
- Broughton G., Janis J. E., Attinger C. E. Wound healing: An overview. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006. Vol. 117(7). P. 1e-S–32e-S. DOI: <https://doi.org/10.1097/01>.
- Wound healing – A literature review / A. Gonzalez et al. *An. Bras. Dermatol.* 2016. Vol. 91(5). P. 614–620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.
- Protective Effect of Casticein on Experimental Skin Wound Healing of Rats / C. Sun et al. *J. Surg. Res.* 2022. Vol. 274. P. 145–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.12.007>.
- The importance of periwound skin in wound healing: An overview of the evidence / M. G. Rippon et al. *J. Wound Care*. 2022. Vol. 31(8). P. 648. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.8.648>.
- Topical application of indigo-plant leaves extract enhances healing of skin lesion in an excision wound model in rats / M. A. Saleh et al. *J. Appl. Biomed.* 2022. Vol. 20(4). P. 124–129. DOI: <https://doi.org/10.32725/jab.2022.014>.
- Aminov R. F., Frolov A. K. Influence of ectoparasite – *Hirudo verbana* on morphogenetic reactions of the host organism – rattus. *Current trends in immunology*. 2017. Vol. 18. P. 107–117.
- Aminov R., Frolov A., Aminova A. The Effect of the Biologically Complex of a Medical Leech Active Substances on the Immunosuppressive State of Rats. *Jordan journal of biological sciences*. 2022. Vol. 15(2). P. 257–261.
- Aminov R. F. Determination of acute toxicity in rats after exposure to a complex of substances obtained from the medicinal leech (*Hirudo verbana* Carena, 1820). *Biharean Biologist*. 2023. Vol. 17(1). P. 12–17.
- Chhayani K., Daxini P., Patel P. An Overview on Medicinal Leech Therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2023. Vol. 11. P. 107–113. DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2023.06.001>.
- Sharma P., Kalaria D. Management of non-healing venous ulcer in systemic sclerosis with leech therapy – A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020. Vol. 9(4). P. 2114.
- Balasooriya D., Karunarathna C., Uluwaduge I. Wound healing potential of bark paste of *Pongamia pinnata* along with hirudotherapy: A case report. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2021. Vol. 12(2). P. 384–388.
- Спосіб отримання імуномодулятора: пат. 125736 Україна: МПК А61К35/62, А61Р 37/02, А61Р 37/04. № А61Р 37/04; заявл. 08.12.17; опубл. 25.05.18, Бюл. № 10. 4 с.
- Semi-Solid Product of Medicinal Leech Enhances Wound Healing in Rats / L. Amani et al. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 2021. Vol. 16(4). P. e113910. DOI: <https://doi.org/10.5812/jjnpp.113910>.
- Study on the effect of medicinal leech therapy (*Hirudo medicinalis*) on full-thickness excisional wound healing in the animal model / A. Zakian et al. *Res. Vet. Sci.* 2022. Vol. 29(153). P. 153–168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.10.015>.
- Paris polyphylla Sm. characterized extract infused ointment accelerates diabetic wound healing in In-vivo model / V. Kshetri-mayum et al. *J. Ethnopharmacol.* 2024. Vol. 331. P. 118296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118296>.

REFERENCES

- Makyeveva, L., Frolov, O., Aliyeva, O. (2025). Morphometric Changes in Rat Periwound Skin During Healing of Excisional Wounds After Exposure to Chronic Social Stress. *Innov Biosyst Bioeng [Internet]*, 9(1), 13–25. Retrieved from: <https://ibb.kpi.ua/article/view/310092>.
- Mansfield, K., Naik, S. (2020). Unraveling immune-epithelial interactions in skin homeostasis and injury. *Yale. J. Biol. Med.*, 93(1), 133–143.
- Jiao, Q., Zhi, L., You, B., Wang, G., Wu, N., Jia Y. (2024). Skin homeostasis: Mechanism and influencing factors. *J. Cosmet. Dermatol.*, 27(1), 123–134. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16155>.
- Peña, O.A., Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 25, 599–616. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>.
- Makyeveva, L., Frolov, O., Aliyeva, O. (2024). Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress. *Chasopys – Phytotherapy Journal*, 2, 36–46, DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-36>.
- Alghazal, A.M., Hamed, R.S., Deleme Z.H. (2024). Impact of rhamnolipid on skin wound regeneration in rats. *Al-Rafidain Dental. Journal*, 24(1), 220–230. DOI: <https://doi.org/10.33899/RDENJ.2024.148304.1255>.
- Broughton, G., Janis, J.E., Attinger, C.E. (2006). Wound healing: An overview. *Plast. Reconstr. Surg.*, 117(7), 1e-S–32e-S. DOI: <https://doi.org/10.1097/01>.
- Gonzalez, A.C., Costa, T.F., Andrade, Z.A., Medrado, A.R. (2016). Wound healing – A literature review. *An. Bras. Dermatol.*, 91(5), 614–620. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.

- Sun, C., Yan, H., Jiang, K., Huang, L. (2022). Protective Effect of Casticin on Experimental Skin Wound Healing of Rats. *J. Surg. Res.*, 274, 145–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.12.007>.
- Rippon, M.G., Rogers, A.A., Ousey, K., Atkin, L., Williams, K. (2022). The importance of periwound skin in wound healing: An overview of the evidence. *J. Wound Care.*, 31(8), 648. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.8.648>.
- Saleh, M.A., Shabaan, A.A., May, M., Ali, Y.M. (2022). Topical application of indigo-plant leaves extract enhances healing of skin lesion in an excision wound model in rats. *J. Appl. Biomed.*, 20(4), 124–129. DOI: <https://doi.org/10.32725/jab.2022.014>.
- Aminov, R.F., Frolov, A.K. (2017). Influence of ectoparasite – *Hirudo verbana* on morphogenetic reactions of the host organism – rattus. *Current trends in immunology*, 18, 107–117.
- Aminov, R., Frolov, A., Aminova, A. (2022). The Effect of the Biologically Complex of a Medical Leech Active Substances on the Immunosuppressive State of Rats. *Jordan journal of biological sciences*, 15(2), 257–261.
- Aminov, R. F. (2023). Determination of acute toxicity in rats after exposure to a complex of substances obtained from the medicinal leech (*Hirudo verbana* Carena, 1820). *Biharean Biologist*, 17(1), 12–17.
- Chhayani, K., Daxini, P., Patel, P. (2023). An Overview on Medicinal Leech Therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 11, 107–113. DOI: <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2023.06.001>.
- Sharma, P., Kajaria, D. (2020). Management of non-healing venous ulcer in systemic sclerosis with leech therapy – A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(4), 2114.
- Balasooriya, D., Karunaratna, C., Uluwaduge, I. (2021). Wound healing potential of bark paste of *Pongamia pinnata* along with hirudotherapy: A case report. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 12(2), 384–388.
- Aminov, R.F., Frolov, A. (2018). Methodus ad immunomodulatorium obtinendum [Method for obtaining an immunomodulator]. Zhytomyr (Patent of Ukraine No. 125736). State Intellectual Property Service of Ukraine. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/676452/> [in Ukrainian].
- Amani, L., Motamed, N., Mirabzadeh, A.M., Dehghan, S.M., Malek, M., Shamsa, F., Fatemi, E., Amin, M. (2021). Semi-Solid Product of Medicinal Leech Enhances Wound Healing in Rats. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 16(4), e113910. DOI: <https://doi.org/10.5812/jjnpp.113910>.
- Zakian, A., Ahmadi, H.A., Keleshteri, M.H., Madani, A., Tehrani-Sharif, M., Rezaie, A., Davoodi, F., Kish, G.F., Raisi, A., Langerudi, M.T., Pasha, M.B.M. (2022). Study on the effect of medicinal leech therapy (*Hirudo medicinalis*) on full-thickness excisional wound healing in the animal model. *Res. Vet. Sci.*, 29(153), 153–168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.10.015>.
- Kshetrimayum, V., Chanu, K.D., Biona, T., Kar, A., Haldar, P.K., Mukherjee, P.K., Sharma, N. (2024). Paris polyphylla Sm. characterized extract infused ointment accelerates diabetic wound healing in In-vivo model. *J. Ethnopharmacol.*, 331, 118296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118296>.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2025

Стаття прийнята до друку 06.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Aminov R. – suggesting topic of the article, concept of the work, design of the work, collecting sources of article, writing the article, statistical analysis;

Aminova A. – concept of the work, design of the work, collecting sources of article, writing the article, statistical analysis;

Makyeveva L. – collecting sources of article, proofreading of the text and analysis of literary sources;

Frolov O. – collecting sources of article, proofreading of the text and analysis of literary sources;

Fedotov Y. – collecting sources of article, proofreading of the text and analysis of literary sources;

Pototska O. – collecting sources of article, proofreading of the text and analysis of literary sources.

Email address for correspondence with the authors: 91_amin_91@ukr.net.

Євгенія ЄВТУШЕНКО

аспірантка кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, Україна, 04112; лікар-дерматовенеролог, КНП КОР «Київський обласний спеціалізований медичний центр», вул. Загорівська, 1, м. Київ, Україна, 04107 (yev.yev10@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9794-2634

SCOPUS: 58733782600

Бібліографічний опис статті: Євтушенко Є. (2025). Значення психологічних та соціальних чинників у формуванні atopічного дерматиту у дітей. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 68–74, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-68>

ЗНАЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ

Вступ. Взаємозв'язок психологічних та соціальних чинників із появою atopічного дерматиту (АД) в дітей переважно вивчався стосовно появи психоемоційних розладів уже на тлі шкірного захворювання. Зворотний зв'язок, а саме роль впливу оточення дитини, зокрема психологічних та поведінкових особливостей батьків, і безпосередньо самих дітей у появі atopічного дерматиту досліджувався порівняно мало.

Мета дослідження – дослідити значення деяких психологічних і соціальних чинників, наявність яких може впливати на появу та перебіг atopічного дерматиту в дітей.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети в дослідження включено 116 респондентів – батьки дітей віком від 3 до 11 років були розподілені на 2 групи (основна та контрольна), кожна з яких розподілена на 2 підгрупи за віком. Основна група – батьки дітей з АД ($n = 64$): 3–6 років ($n = 34$), 7–11 років ($n = 30$) і контрольна група – батьки здорових дітей ($n = 52$): 3–6 років ($n = 28$), 7–11 років ($n = 24$).

Застосовували бібліосемантичний метод, що дав змогу вивчити стан проблеми за темою в Україні та світі, а також клінічні опитування батьків дітей – тест Спілберґера (Spielberger, 1984), згідно з яким у респондентів визначалася реактивна тривожність (РТ) та особистісна (ОТ), оскільки рівень тривожності може впливати на характер взаємодії з іншими людьми. Крім того, серед батьків дітей проводилось опитування щодо їх участі, стилю та типу виховання дитини в сім'ї, емоційних і поведінкових реакцій дитини в різних життєвих ситуаціях тощо. Статистичний метод – для перевірки гіпотез щодо наявності статистично значущих відмінностей між групами застосовувався χ^2 -критерій Пірсона. Статистично значущими вважалися результати, якщо $p < 0,05$. Розраховувалися довірчі інтервали (ДІ) 95% з метою оцінки точності отриманих оцінок.

Результати дослідження та їх обговорення. У батьків дітей з АД у віковій підгрупі 3–6 років високий рівень особистісної тривожності зустрічався вдвічі частіше за контрольну групу, де переважав низький рівень ОТ. Батьки дітей з АД мали втричі вищу частку високої особистісної тривожності, ніж батьки здорових дітей, де також переважав низький рівень у підгрупі 7–11 років. Показники реактивної тривожності не показали статистичної відмінності в обох вікових підгрупах.

У батьків дітей з АД значно частіше переважав домінуючий стиль виховання. Діти з АД частіше сильно хвилюються через погані оцінки, уникають бути в центрі уваги, частіше сприймаються батьками як тривожні або схильні до тривожності. У дітей з АД частіше фіксується різка протестна реакція на зауваження та сильна фрустрація у разі невдач на тлі схильності до педантичності. Батьки дітей з АД схильні частіше фокусуватися на результатах, ніж на процесі, часто вживали домінуючий тип виховання.

Висновки. Отримані результати вказують на наявність специфічного психоемоційного профілю сімей, які виховують дитину з АД, що може відігравати важливу роль у соціальній адаптації дітей, а разом із цим – у патогенезі, перебігу хронічного дерматологічного захворювання.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти з АД, особистісна та реактивна тривожність, психологічні, соціальні чинники.

Yevheniia YEVTUSHENKO

Postgraduate Student at the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska St., 9, Kyiv, Ukraine, 04112; Dermatovenereologist, Municipal Non-Profit Enterprise of the Kyiv Regional Council “Kyiv Regional Specialized Medical Center”, Zahorivska str., 1, Kyiv, Ukraine, 04107 (yev.yev10@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9794-2634

SCOPUS: 58733782600

To cite this article: Yevtushenko Ye. (2025). Znachennia psykholohichnykh ta sotsialnykh chynnykh u formuvanni atopichnoho dermatytytu u ditei [The role of psychological and social factors in the development of atopic dermatitis in children]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 68–74, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-68>

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Introduction. The relationship between psychological and social factors and the onset of atopic dermatitis (AD) in children has primarily been studied in the context of the emergence of psycho-emotional disorders after the development of the skin condition. The reverse connection – namely, the role of the child's environment, particularly the psychological and behavioral characteristics of parents and the children themselves in the development of atopic dermatitis – has received comparatively little attention.

Objective. To examine the significance of certain psychological and social factors that may influence the onset and course of atopic dermatitis in children.

Materials and methods. To achieve the stated objective, the study included 116 respondents – parents of children aged 3 to 11 years – who were divided into two groups (main and control), each further subdivided into two age-based subgroups. The main group consisted of parents of children with AD ($n = 64$): ages 3–6 years ($n = 34$), ages 7–11 years ($n = 30$). The control group consisted of parents of healthy children ($n = 52$): ages 3–6 years ($n = 28$), ages 7–11 years ($n = 24$).

The bibliosemantic method was applied, which allowed the study of the state of the problem on the topic in Ukraine and worldwide, as well as clinical surveys of parents of children using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1984), according to which respondents' state anxiety (SA) and trait anxiety (TA) were assessed, since the level of anxiety can influence the nature of interactions with other people. In addition, among parents, a survey was conducted regarding their participation, style, and type of child upbringing in the family, as well as the emotional and behavioral reactions of the child in various life situations, among other aspects. The statistical method – Pearson's χ^2 test – was used to test hypotheses regarding the presence of statistically significant differences between groups. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. Ninety-five percent confidence intervals (CI) were calculated to assess the precision of the obtained estimates.

Results and discussion. Among parents of children with AD in the 3–6 years age subgroup, a high level of trait anxiety occurred twice as often as in the control group, where a low level of TA predominated. In the 7–11 year subgroup parents of children with AD had a threefold higher proportion of high personal anxiety than parents of healthy children, where low levels of TA also predominated. Reactive anxiety indicators did not show statistically significant differences in either age subgroup.

Parents of children with AD more often demonstrated a dominant parenting style. Children with AD were more likely to be deeply concerned about poor grades, avoid being the center of attention, and were more often perceived by parents as anxious or prone to anxiety. These children also more frequently exhibited intense protest reactions to criticism and strong frustration when facing failure, against a background of pedantic tendencies. Parents of children with AD were more likely to focus on results rather than the process and more frequently used a dominant parenting style.

Conclusions. The findings indicate the presence of a specific psycho-emotional profile in families raising a child with AD, which may play an important role in the pathogenesis, course, and social adaptation of children with chronic dermatological conditions.

Key words: atopic dermatitis, children with AD, trait and state anxiety, psychological and social factors.

Вступ. Попри велику поширеність atopічного дерматиту (АД) в Україні та світі, зокрема серед дітей, фактори його виникнення залишаються не до кінця визначеними. Загальноприйнятою є мультипричинна теорія, де саме поєднання декількох чинників може викликати появу АД (Howe, 2022; Yevtushenko, 2023). Виявлення будь-яких факторів має велике практичне значення, оскільки на частину з них можна знайти шляхи впливу, тобто розглядати їх як модифіковані, таким чином попередити або послабити появу та важкість перебігу захворювання. У значній кількості наукових праць досліджувався вплив шкірних захворювань, зокрема atopічного дерматиту, на психологічний стан дитини та якість життя (Tuckman, 2017; Paller, 2024). Однак зворотний зв'язок, а саме вплив психосоціальних чинників на перебіг atopічного дерматиту, розглядався значно менше й потребує більш глибокого вивчення.

Як відомо, вплив психологічного навантаження на загальне здоров'я пояснюють психонейроімуннологічними процесами. Сигнал про стрес насамперед сприймає головний мозок, передаючи інформацію через нейромедіатори, які активують вісь гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС).

У відповідь виділяються гормони, зокрема кортизол та адреналін, які впливають на різні системи організму, в тому числі на шкіру, спричиняючи вивільнення прозапальних цитокінів і порушення бар'єрної функції (Jin, 2022; Peters, 2023; Shastri, 2024).

Однак психологічне навантаження не є абстрактним – воно тісно пов'язане із соціальним середовищем дитини, насамперед із сімейними відносинами. Атмосфера в сім'ї та стиль виховання (авторитарний, авторитетний, поблажливий чи байдужий) визначають рівень емоційного комфорту дитини та можуть формувати хронічний стресовий фон (Onufrieva, 2022; Abdalrahman, 2023). Дослідження показують, що надмірно контрольований або емоційно холодний стиль виховання, а також висока тривожність батьків асоціюються з підвищенням рівня кортизолу в дітей, тобто з активацією ГГНС (Kryski, 2013; Köhler-Dauner, 2023). Такий тип реагування є типовим для дітей, які сприймають взаємодію з батьками як непередбачувану або загрозову, що ускладнює адаптацію та підвищує схильність до психосоматичних реакцій, зокрема шкірних проявів (Köhler-Dauner, 2023; Abdalrahman, 2023).

Таким чином, психологічні чинники, зокрема стиль виховання, емоційний стан і рівень тривож-

ності батьків, можуть опосередковано впливати на перебіг atopічного дерматиту через механізми психонейроімунної взаємодії. Враховуючи це, ми поставили за **мету** дослідити психологічні та соціальні чинники, наявність яких опосередковано може впливати на появу та перебіг АД, із перспективою подальшого корекційного впливу.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети в дослідження включено 116 респондентів – батьки дітей віком від 3 до 11 років були розподілені на 2 групи (основна та контрольна), кожна з яких розподілена на 2 підгрупи за віком. Основна група – батьки дітей з АД ($n = 64$): 3–6 років ($n = 34$), 7–11 років ($n = 30$) та контрольна група – батьки здорових дітей ($n = 52$): 3–6 років ($n = 28$), 7–11 років ($n = 24$).

Критерієм включення до основної групи була наявність верифікованого діагнозу АД легкого та середнього ступеня тяжкості ($\text{SCORAD} < 50$) у дитини та вік від 3 до 11 років.

Дослідження проводилося відповідно до етичних норм психологічної практики. Усі дані були анонімізовані, а участь – добровільною. Усі дорослі підписали інформовану згоду, яка погоджувала дозвіл на опитування без вказівки особистих даних (П. І. Б. та контактних даних).

Виходячи з того, що психологічний стан дитини залежить від взаємодії з оточенням, а передусім з батьками, від характеру виховання, то є логічним, що цей факт значною мірою може бути пов'язаний з емоційно-вольовими показниками батьків, а саме рівнем тривожності (Koblenzer, 1988; Gieler, 2020; Onufriieva, 2022). Поставлені нами задачі передбачають визначення рівня особистісної та реактивної тривожності як мінімум одного з батьків, а саме того, хто супроводжував дитину до лікаря, оскільки цей фактор може свідчити про ступінь емоційного зв'язку та рівень залученості до взаємодії з дитиною (Gieler, 2020).

Для цього ми використовували визнаний у психодіагностиці тест Спілбергера, який дає можливість визначити загальний рівень функціональних можливостей і навантаження механізмів психічної адаптації (психічний стрес) шляхом дослідження рівня особистісної тривожності (ОТ) як стійкої характеристики особистості та рівня реактивної тривожності (РТ) на поточний момент (Spielberger, 1984). Батьки пацієнтів заповнювали спеціальні анкети, у яких відзначали відповіді, що найточніше відображали їх психоемоційний стан (низький, середній, високий рівень тривожності), після чого отримані дані обраховувалися й інтерпретувалися згідно з умовами

методики. Хоча на сьогодні в клінічній практиці золотим стандартом для визначення рівня тривожності та депресії визнані опитувальники GAD-7, PHQ-9 та інші, тест Спілбергера не втрачає своєї актуальності у використанні в наукових працях через широку міжнародну застосовність тесту, що дає змогу зіставляти результати з даними інших авторів, має високі показники валідності та надійності. Порівняно з іншими тестами тривожності шкала Спілбергера забезпечує обґрунтовану диференціацію тимчасових і стійких проявів тривожності (Guillén-Riquelme, 2014; Dalawi, 2022).

Також серед батьків дітей проводилось опитування щодо стилю та типу виховання в сім'ї, участі батьків у вихованні, емоційних і поведінкових реакцій дитини в різних життєвих ситуаціях тощо (табл. 3). Опитування передбачало категоріальні відповіді, які дали змогу провести статистичну обробку даних. Опитувальник було розроблено для цілей цього дослідження, запитання сформовано на основі теоретичного аналізу теми, що забезпечує змістову валідність. Повна психометрична валідація інструменту не проводилася, оскільки опитувальник використовується з метою первинного збору емпіричних даних, а не як стандартизований вимірювальний тест.

Обробку результатів здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel. Для описового аналізу розраховувалися абсолютні та відносні частоти (%) кожного показника. Для перевірки гіпотез щодо наявності статистично значущих відмінностей між групами застосовувався χ^2 -критерій Пірсона. Статистично значущими вважалися результати, якщо $p < 0,05$. Для ключових показників, що продемонстрували статистично значущі відмінності або мали аналітичне значення, розраховувалися довірчі інтервали (ДІ) 95% з метою оцінки точності отриманих оцінок.

Результати та їх обговорення. Як зазначалося, психодіагностичний тест Спілбергера дав змогу визначити особистісну та реактивну тривожність. Результати опитувальників було опрацьовано й занесено до таблиць 1 і 2.

Інтерпретація: до 30 балів – низька тривожність, 31–45 – помірна, 46 та більше – виразна тривожність.

Результати статистичного аналізу показали, що в групі батьків дітей з АД віком 3–6 років переважає високий рівень реактивної тривожності (50%), тоді як у батьків здорових дітей частіше зустрічається середній рівень (35,1%), а високий рівень реактивної тривожності значно рідше – 29,7%. Цікавою може бути інтерпретація цих показників: імовірно, високу

реактивну тривожність у батьків найменшої вікової групи хворих дітей можна пояснити обґрунтованою стурбованістю щодо здоров'я своїх малюків, зі свого боку, підвищена особистісна тривожність хоча б одного з батьків може негативно впливати на психологічний стан дитини, тобто формуються «хибні кола». Хоча у відносних показниках спостерігається відмінність, розрахунки не показали статистичної значущості ($p > 0,05$).

На відміну від молодшої вікової групи, в обох групах батьків дітей віком 7–11 років переважав середній рівень реактивної тривожності (56,7 та 45,8%), показники високого рівня РТ приблизно однакові (33,3 та 37,5%), що свідчить про відсутність статистичної значущості. Ймовірно, за певний час батьки більш старших дітей адаптувались і реагують менш тривожно на їх захворювання.

На наш погляд, показники особистісної тривожності в батьків порівняно з РТ, схильні відігравати більш значущу роль у поведінковій взаємодії батьків зі своїми дітьми та впливи на рівні стресу.

Отже, у підгрупі дітей віком 3–6 років батьки дітей з АД переважно демонстрували середній рівень особистісної тривожності – 52,9% (95% ДІ: 35,2–70,6%), тоді як батьки здорових дітей частіше мали низький рівень – 53,6% (95% ДІ: 35,2–72,0%), серед батьків дітей з АД цей показник становив 26,5% (95% ДІ: 11,7–41,3%). Високий рівень тривожності спостерігався у 20,6% (95% ДІ: 6,6–34,6%) батьків дітей з АД та в 10,7% (95% ДІ: 0–21,9%) батьків здорових дітей. Виявлено тенденцію до статистично значущих від-

мінностей між групами ($p \approx 0,0885$). Хоча класичної статистичної значущості не досягнуто, майже неперекриття ДІ для високого рівня та суттєва різниця для низького рівня підтримують спостережувану тенденцію до більшої частоти високого рівня тривожності в батьків дітей з АД.

Показники ОТ у підгрупі 7–11 років показали, що батьки дітей з АД мають значно вищу частку високої особистісної тривожності – 36,7% (95% ДІ 20,5–52,9%), ніж батьки здорових дітей – 8,3% (95% ДІ 0–18,5%). У цій групі переважав низький рівень особистісної тривожності – 50% (95% ДІ 31,5–68,5%). Виявлено статистично значущу різницю між показниками в основній і контрольній групах ($\chi^2 = 8,055$, $p = 0,0178$ ($< 0,05$), довірчі інтервали для високого рівня тривожності в обох групах не перетинаються, що свідчить про надійність отриманого результату.

Старші діти більш самостійні, краще справляються з дискомфортом і частково регулюють стрес, що зменшує ситуативну тривожність батьків. Однак хронічність АД, накопичений досвід лікування та постійна відповідальність за стан дитини формують у батьків більш стійкий, тривалий рівень тривожності. Високий рівень особистісної тривожності в батьків дітей з atopічним дерматитом (АД) може виступати значущим фактором, що погіршує перебіг хвороби, сприяючи частішим та інтенсивнішим загостреннями. Емоційно напружений сімейний клімат у поєднанні з тривожністю батьків може погіршувати якість сну та збільшувати свербіж у дітей, що безпосередньо підсилює шкірні прояви АД

Таблиця 1

**Розподіл респондентів (батьків дітей з atopічним дерматитом)
за рівнями реактивної та особистісної тривожності та віком дітей**

Рівень тривожності батьків дітей з АД	Кількість респондентів з відповідним рівнем тривожності (абс., %)			
	Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
	3–6 років (n = 34)	7–11 років (n = 30)	3–6 років (n = 34)	7–11 років (n = 30)
Низький	1 (2,9)	3 (10,0)	9 (26,5)	6 (20,0)
Середній	16 (47,1)	17 (56,7)	18 (52,9)	13 (43,3)
Високий	17 (50,0)	10 (33,3)	7 (20,6)	11 (36,7)

Таблиця 2

**Розподіл респондентів (батьків здорових дітей)
за рівнями реактивної та особистісної тривожності та віком дітей**

Рівень тривожності батьків здорових дітей	Кількість респондентів з відповідним рівнем тривожності (абс., %)			
	Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
	3–6 років (n = 28)	7–11 років (n = 24)	3–6 років (n = 28)	7–11 років (n = 24)
Низький	4 (14,3)	4 (16,7)	15 (53,6)	12 (50)
Середній	13 (35,1)	11 (45,8)	10 (35,7)	10 (41,7)
Високий	11 (29,7)	9 (37,5)	3 (10,7)	2 (8,3)

(Tuckman, 2017; Mozyrska, 2023; Abdalrahman, 2023). Крім того, поведінкові наслідки високої тривожності батьків, як-от гіперопіка, непослідовність у догляді та часта зміна лікування, знижують прихильність до терапії та підвищують ризик рецидивів (Gieler et al., 2023). У підсумку формується замкнене психосоматичне коло: тривога батьків → емоційний стрес дитини → загострення АД → подальше підвищення тривожності в батьків. Таким чином, високий рівень особистісної тривожності в батьків не лише є наслідком хронічної хвороби дитини, але й може опосеред-

ковано підтримувати або провокувати загострення та погіршувати якість життя дітей з АД.

Опитування, яке було спрямоване на з'ясування особистісних характеристик дитини, характеру взаємодії з оточенням, зокрема з батьками, виявило такий розподіл у відповідях батьків на поставлені запитання (табл. 3).

Підрахунки та статистична обробка отриманих результатів показали статистичну значущість ($p < 0,05$) таких показників:

Стиль виховання ($p = 0,0022$) у батьків дітей з АД значно частіше переважає домінантний (46 проти

Таблиця 3

Запитання та відповіді	Діти з atopічним дерматитом (n = 63), абс., (%)	Здорові діти (n = 52), абс., (%)
Чи є для вас пріоритетом досягнення дитиною результатів за будь-яку ціну (відмінні оцінки в школі, перші місця на змаганнях тощо)		
Так	35 (55,6)	19 (36,5)
Ні	28 (44,4)	44,4 (63,5)
Чи беруть участь у вихованні дитини обидва батьки?		
Так, майже рівнозначно	29 (46)	31 (59,6)
Тільки матір або батько (неповна сім'я)	9 (14,3)	3 (5,8)
Переважно матір	25 (39,7)	18 (34,6)
Який тип виховання дитини в сім'ї переважає?		
Партнерський	34 (54)	43 (82,7)
Домінантний	29 (46)	9 (17,3)
Якщо Ваша дитина навчається у школі, як вона переживає погану оцінку?		
Майже не хвилюється	8 (19)	18 (47,4)
Помірно хвилюється	15 (35,7)	14 (36,8)
Сильно хвилюється	19 (45,3)	6 (15,8)
Чи є лідерські якості у вашій дитини?		
Поводить себе незалежно, але уникає бути в центрі уваги	39 (61,9)	18 (34,6)
Легко підпадає під сторонній вплив	12 (19)	6 (11,5)
Так	12 (19)	28 (53,8)
Ваша дитина надає перевагу:		
Бути в компанії	47 (74,6)	32 (61,5)
Усамітнюватись	16 (25,4)	20 (38,5)
Чи можете Ви охарактеризувати свою дитину як тривожну?		
Так	27 (42,9)	6 (11,5)
Ні	14 (22,2)	33 (63,5)
Не дуже	22 (34,9)	13 (25)
Чи можете Ви охарактеризувати свою дитину як педантичну, акуратну?		
Так	18 (28,6)	18 (34,6)
Ні	29 (46)	21 (40,4)
Не дуже	16 (25,4)	13 (25)
Як дитина реагує на зауваження, прохання щось зробити (бунтує, слухняно виконує тощо)?		
Спершу бунтує, але виконує	23 (36,5)	24 (46,2)
Різко реагує та йде в протест	28 (44,4)	11 (21,2)
Слухняно виконує	12 (19)	17 (32,7)
Як дитина реагує на невдачі?		
Нервує та все кидає	28 (44,4)	7 (13,5)
Сильно нервує, але сама заспокоюється і продовжує робити задумане	12 (19)	22 (42,3)
Засмучується, але намагається досягти мети	17 (27)	23 (44,2)

17,3%), тоді як батьки здорових дітей частіше використовують партнерський стиль (82,7%).

Реакція дитини на оцінку в школі ($p = 0,0053$). Діти з АД частіше сильно хвилюються через погані оцінки (45,3%), тоді як здорові діти схильні хвилюватися помірно (36,5%) або мінімально (47,4%).

Лідерські якості ($p = 0,0005$). Батьки здорових дітей значно частіше відзначали наявність яскравих лідерських якостей у своїх дітей (53,8%). Діти з АД частіше уникають уваги (61,6%).

Тривожність дитини ($p < 0,0001$). Цей показник має найбільш значущу відмінність. Діти з АД значно частіше сприймаються батьками як тривожні (42,9%) або схильні до тривожності (34,9%).

Реакція на зауваження ($p = 0,0259$). У дітей з АД частіше фіксується різка протестна реакція (44,4%), тоді як здорові діти частіше виконують завдання після початкового опору (46,2%) або одразу слухняно виконують (32,7%).

Реакція на невдачі ($p = 0,0003$). У дітей з АД частіше фіксується сильна фрустрація в разі невдач на тлі схильності до педантичності та відмова від діяльності, тоді як у контрольній групі переважають адаптивні стратегії подолання труднощів: намагаються досягти мети (44,2%) або самостійно справляються з емоціями (42,3%).

Показник пріоритету досягнень у межах $0,05 < p < 0,1$ ($p = 0,0649$) такий, що має тенденцію до значущості, що вказує на схильність батьків дітей з АД частіше фокусуватися на результатах, ніж на процесі (55,6%).

Не отримали статистичної значущості показники соціальності – діти з АД та здорові надають перевагу бути в компанії (74,6 та 61,5% відповідно), педантичності (28,6 та 34,6%) та ролі батьків у вихованні – у двох групах переважає однакове залучення обох батьків до виховання (46 та 59,6%).

Висновки. Проведене дослідження дало можливість виявити низку психологічних, поведінкових і виховних відмінностей між дітьми з atopічним дерматитом (АД) та їх здоровими однолітками, а також між їхніми батьками. Отримані результати вказують на наявність специфічного психоемоційного профілю сімей, де виховують дитину з АД, що може відігравати важливу роль у патогенезі, перебігу та соціальній адаптації дітей із хронічними дерматологічними захворюваннями.

Основними факторами, які відіграють роль у психосоціальному розвитку дітей з atopічним дерматитом, можуть виступати підвищена особистісна тривожність батьків, авторитарний стиль виховання, внутрішня тривожність та невпевненість дитини, фрустраційна уразливість та низька толерантність до невдач, а також знижені або приховані через авторитарне виховання лідерські якості та соціальна активність. Така ситуація створює замкнене коло, де стрес, викликаний хронічним захворюванням, накладається на психологічне навантаження внаслідок несприятливих стилів взаємодії в родині та соціумі та може впливати на соматичний стан дитини, перебіг atopічного дерматиту і якість життя.

ЛІТЕРАТУРА

- Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*, 2022.
- Євтушенко Є. В., Літис В. І., Літис О. І., Коваленко О. Є. Атопічний дерматит: сучасний стан проблеми в Україні і світі. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. № 5. С. 100–109. DOI: 10.31612/2616-4868.5.2023.14
- Paller A. S., Rangel S. M., Chamlin S. L., Hajek A., Phan S., Hogeling M., et al. Stigmatization and Mental Health Impact of Chronic Pediatric Skin Disorders. *JAMA Dermatology*. 2024. Vol. 160, No. 6. P. 621–630. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.0594.
- Shastri M., Sharma M., Sharma K., Sharma A., Minz R. W., Dogra S., Chhabra S. Cutaneous-immuno-neuro-endocrine (CINE) system: A complex enterprise transforming skin into a super organ. *Experimental Dermatology*. 2024. Vol. 33, No. 3. e15029. DOI: 10.1111/exd.15029.
- Jin R., Luo L., Zheng J. The Trinity of Skin: Skin Homeostasis as a Neuro-Endocrine-Immune Organ. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 12, No. 5. 725. DOI: 10.3390/life12050725.
- Peters E., Del Rey A., Krüger K., Rummel C. 2nd European Psychoneuroimmunology Network Autumn School: The Skin-Brain Axis and the Breaking of Barriers. *Neuroimmunomodulation*. 2023. Vol. 30, Suppl 1 (1). P. 3–7. DOI: 10.1159/000533611.
- Mozyrska O. Study of the impact of atopic dermatitis in children on the quality of life of families. *Child's Health*. 2023. Vol. 18, № 1. P. 18–22. DOI: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1554.
- Abdalrahman E., Ahmed O., Al-Rawashdeh A., Noufal Z. The Impact of Family Upbringing Methods on the Formation of Children's Health Awareness. *Journal of Human, Earth, and Future*. 2023. Vol. 4. P. 197–206. DOI: 10.28991/HEF-2023-04-02-05.
- Gieler U., Gieler T., Peters E. M. J., Linder D. Skin and Psychosomatics – Psychodermatology today. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020. Vol. 18, No. 11. P. 1280–1298. DOI: 10.1111/ddg.14328.
- Koblenzer C. S., Koblenzer P. J. Chronic intractable atopic eczema. Its occurrence as a physical sign of impaired parent-child relationships and psychologic developmental arrest: improvement through parent insight and education. *Archives of Dermatology*. 1988. Vol. 124, No. 11. P. 1673–1677. DOI: 10.1001/archderm.124.11.1673.
- Онуфрієва Л., Чайковська О. Сімейний вплив на психоемоційний стан дошкільника. *Психологічний часопис*. 2022. Т. 8, № 1. С. 7–17. DOI: 10.31108/1.2022.8.1.1.
- Köhler-Dauner F., Mayer I., Hitzler M., Karabatsiakakis A., Matits L., Bach A. M., Ziegenhain U., et al. Atypical maternal interaction is associated with elevated levels of hair cortisol in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2023. Vol. 10. DOI: 10.3389/fped.2022.994882.

- Kryski K. R., Dougherty L. R., Dyson M. W., Olino T. M., Laptook R. S., Klein D. N., Hayden E. P. Effortful control and parenting: associations with HPA axis reactivity in early childhood. *Developmental Science*. 2013. Vol. 16, № 4. P. 531–541. DOI: 10.1111/desc.12050.
- Tuckman A. The Potential Psychological Impact of Skin Conditions. *Dermatology and Therapy*. 2017. Vol. 7, Suppl. 1. P. 53–57. DOI: 10.1007/s13555-016-0169-7.
- Spielberger C. D., Vagg P. R. Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. *Journal of Personality Assessment*. 1984. Vol. 48, No. 1. P. 95–97. DOI: 10.1207/s15327752jpa4801_16.
- Guillén-Riquelme A., Buela-Casal G. Meta-analysis of group comparison and meta-analysis of reliability generalization of the State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire (STAI). *Revista Espanola de Salud Publica*. 2014. Vol. 88, № 1. P. 101–112. DOI: 10.4321/S1135-57272014000100007.
- Dalawi I., Isa M. R., Mohd Hatta M. F. H., Rahmat M. F. The Agreement between State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) on Measuring Anxiety Level Among Adult Patients Before Venepuncture Procedure. *International Journal of Human and Health Sciences (IJHHS)*. 2022. Vol. 6. P. S38. DOI: 10.31344/ijhhs.v6i0.428.

REFERENCES

- Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis (2022). W. Howe. UpToDate.
- Yevtushenko, Ye.V., Litus, V.I., Litus, O.I., Kovalenko, O.Ye. (2023). Atopichnyi dermatyt: suchasnyi stan problemy v Ukraini i sviti [Atopic dermatitis: The current state of the problem in Ukraine and the world]. *Clinical and Preventive Medicine*, (5), 100–109. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2023.14> [in Ukrainian].
- Paller A. S., Rangel S. M., Chamlin S. L., Hajek A., Phan S., Hogeling M., et al. (2024). Stigmatization and Mental Health Impact of Chronic Pediatric Skin Disorders. *JAMA dermatology*, 160 (6), 621–630. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.0594>.
- Shastri, M., Sharma, M., Sharma, K., Sharma, A., Minz, R.W., Dogra, S., & Chhabra, S. (2024). Cutaneous-immuno-neuro-endocrine (CINE) system: A complex enterprise transforming skin into a super organ. *Experimental dermatology*, 33 (3), e15029. <https://doi.org/10.1111/exd.15029>.
- Jin, R., Luo, L., & Zheng, J. (2022). The Trinity of Skin: Skin Homeostasis as a Neuro-Endocrine-Immune Organ. *Life (Basel, Switzerland)*, 12 (5), 725. <https://doi.org/10.3390/life12050725>.
- Peters, E., Del Rey, A., Krüger, K., & Rummel, C. (2023). 2nd European Psychoneuroimmunology Network Autumn School: The Skin-Brain Axis and the Breaking of Barriers. *Neuroimmunomodulation*, 30 Suppl 1 (1), 3–7. <https://doi.org/10.1159/000533611>.
- Mozyrska, O. (2023). Study of the impact of atopic dermatitis in children on the quality of life of families. *Child's health*, 18 (1), 18–22. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1554>.
- Abdalrahman, Elsayed & Ahmed, Osman & Al-Rawashdeh, Alaa & Noufal, Zezita (2023). The Impact of Family Upbringing Methods on the Formation of Children's Health Awareness. *Journal of Human, Earth, and Future*, 4, 197–206. <https://doi.org/10.28991/HEF-2023-04-02-05>.
- Gieler, U., Gieler, T., Peters, E.M.J., & Linder, D. (2020). Skin and Psychosomatics – Psychodermatology today. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 18 (11), 1280–1298. <https://doi.org/10.1111/ddg.14328>.
- Koblenzer, C.S., & Koblenzer, P.J. (1988). Chronic intractable atopic eczema. Its occurrence as a physical sign of impaired parent-child relationships and psychologic developmental arrest: improvement through parent insight and education. *Archives of dermatology*, 124 (11), 1673–1677. <https://doi.org/10.1001/archderm.124.11.1673>.
- Onufrieva, L., & Chaikovska, O. (2022). The Family Influence on the Psycho-Emotional State of a Preschool Child. *Psychological journal*, 8 (1), 7–17. <https://doi.org/10.31108/1.2022.8.1.1> [in Ukrainian].
- Köhler-Dauner, F., Mayer, I., Hitzler, M., Karabatsiakakis, A., Matits, L., Bach, A.M., Ziegenhain, U., et al. (2023). Atypical maternal interaction is associated with elevated levels of hair cortisol in children. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.994882>.
- Kryski, K.R., Dougherty, L.R., Dyson, M.W., Olino, T.M., Laptook, R.S., Klein, D.N., & Hayden, E.P. (2013). Effortful control and parenting: associations with HPA axis reactivity in early childhood. *Developmental science*, 16 (4), 531–541. <https://doi.org/10.1111/desc.12050>.
- Tuckman, A. (2017). The Potential Psychological Impact of Skin Conditions. *Dermatology and therapy*, 7 (Suppl 1), 53–57. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0169-7>.
- Spielberger, C.D., & Vagg, P.R. (1984). Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. *Journal of personality assessment*, 48 (1), 95–97. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4801_16.
- Guillén-Riquelme, A., & Buela-Casal, G. (2014). Metaanálisis de comparación de grupos y metaanálisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [Meta-analysis of group comparison and meta-analysis of reliability generalization of the State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire (STAI)]. *Revista espanola de salud publica*, 88 (1), 101–112. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000100007>.
- Dalawi, I., Isa, M.R., Mohd Hatta, M.F.H., & Rahmat, M.F. (2022). The Agreement between State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) on Measuring Anxiety Level Among Adult Patients Before Venepuncture Procedure. *International Journal of Human and Health Sciences (IJHHS)*, 6, S38. <https://doi.org/10.31344/ijhhs.v6i0.428>.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2025

Стаття прийнята до друку 12.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Євтушенко Є.В. – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, написання статті.

Електронна адреса для листування: yev.yev10@gmail.com

UDC 615.47:608.1:681.5.

Yurii VYKHLLIAIEV

Doctor of Pedagogic Sciences, Professor, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (Vykh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

SCOPUS: 59218895200

Anna BEZANTS

Student at the ZR-41MP group at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (bezancanna915@gmail.com)

ORCID: 0009-0002-7515-009X

Yuliia ANTONOVA-RAFI

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03057; Senior Research Fellow, E. O. Paton Electric Welding Institute, Kazimyr Malevich St., 11, Kyiv, Ukraine, 03650 (antonova-rafi@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9518-4492

SCOPUS: 57202217816

Vladyslav SHLYKOV

Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (v.shlykov@kpi.ua)

ORCID: 0000-0001-8836-4658

SCOPUS: 55975449900

To cite this article: Vykhliaiev Yu., Bezants A., Antonova-Rafi Yu., Shlykov V. (2025). Osoblyvosti patentuvannia ta klasyfikatsiia ob'ektiv intelektualnoi vlasnosti v protsesi rozrobky innovatsiinykh tekhnolohii reabilitatsii patsiientiv pry protezuvanni: ohliad suchasnykh pidkhodiv ta praktyk [Features of patent protection and classification of intellectual property objects in the development of innovative rehabilitation technologies for patients with prosthetics: a review of current approaches and practices]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 75–81, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-75>

FEATURES OF PATENT PROTECTION AND CLASSIFICATION OF INTELLECTUAL PROPERTY OBJECTS IN THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE REHABILITATION TECHNOLOGIES FOR PATIENTS WITH PROSTHETICS: A REVIEW OF CURRENT APPROACHES AND PRACTICES

Relevance. The increasing number of war-related injuries in Ukraine highlights the urgent need for advanced rehabilitation technologies for patients with limb amputations. The quality and effectiveness of physical therapy and prosthetic fitting largely depend on the integration of innovations protected by intellectual property rights, including patents for inventions and utility models, advanced biomaterials, and novel methods of their application. The implementation of such innovations plays a critical role in enhancing the work of physical therapists and prosthetists, improving stump preparation for permanent prostheses, and ultimately raising patients' quality of life. However, there is a lack of published research providing concrete examples of the clinical application of patented solutions. This underlines the importance of conducting systematic reviews and classifications of intellectual property objects in the field of innovative rehabilitation technologies for prosthetic care of amputees.

Objective of the study. The aim of this study is to provide a systematic analysis of current intellectual property objects and innovative developments in rehabilitation technologies applied to stump preparation for permanent prosthetic fitting, with a focus on their effectiveness, practical applicability, and integration into clinical practice.

Materials and methods. The research is based on the analysis of patent information (inventions, utility models), specialized scientific sources, and technical documentation related to modern materials, devices, and methods of stump preparation. The applied methods included content analysis of patent databases, comparative analysis of technical solutions, systematization of data on novel materials and techniques, and synthesis of practical experiences in the use of innovative technologies in the rehabilitation of patients with limb amputations.

Results of the study. The analysis demonstrated that the implementation of novel methods and materials in stump preparation significantly improves the quality of temporary prosthetic sockets, reduces complications (pain syndromes, inflammatory reactions), and shortens the time needed for transition to permanent prostheses. The use of biocompatible polymers, sensor technologies for stump condition monitoring, and advanced compression therapy methods enhances patient adaptation, lowers the risk of secondary injuries, and increases functional autonomy. The summarized findings highlight the pivotal role of patented solutions in advancing modern rehabilitation practices.

Conclusions. The use of intellectual property objects (inventions, utility models, innovative materials, and devices) in the process of stump preparation for permanent prosthetic fitting remains underutilized in current rehabilitation practice, despite playing a pivotal role in enhancing physical therapy effectiveness and improving patients' quality of life.

The integration of innovative solutions into temporary prosthetics significantly optimizes the preparatory stage, reduces complication risks, accelerates patients' adaptation to permanent prostheses, and ensures greater functional independence.

The findings highlight the urgent need for wider implementation of intellectual property-based innovations in clinical practice and the development of interdisciplinary programs that combine engineering, medical, and rehabilitation approaches.

Key words: temporary prosthetics, physical therapy, stump, prosthesis sleeve, intellectual property, rehabilitation technologies.

Юрій ВИХЛЯЄВ

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056 (Vukh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

SCOPUS: 59218895200

Анна БЕЗАНЦ

студентка групи ЗР-41мп кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056 (bezancanna915@gmail.com)

ORCID: 0009-0002-7515-009X

Юлія АНТОНОВА-РАФІ

кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056; старший науковий співробітник, Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України, вул. Казимира Малевича, 11, м. Київ, Україна, 03650 (antonova-rafi@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9518-4492

SCOPUS: 57202217816

Владислав ШЛИКОВ

доктор технічних наук, доцент, завідувач кафедри біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056 (v.shlykov@kpi.ua)

ORCID: 0000-0001-8836-4658

SCOPUS: 55975449900

Бібліографічний опис статті: Вихляєв Ю., Безанц А., Антонова-Рафі Ю., Шликов В. (2025). Особливості патентування та класифікація об'єктів інтелектуальної власності в процесі розробки інноваційних технологій реабілітації пацієнтів у разі протезування втрачених кінцівок: огляд сучасних підходів та практик. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 75–81, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-75>

ОСОБЛИВОСТІ ПАТЕНТУВАННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ОБ'ЄКТІВ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ В ПРОЦЕСІ РОЗРОБКИ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У РАЗІ ПРОТЕЗУВАННЯ ВТРАЧЕНИХ КІНЦІВОК: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ТА ПРАКТИК

Актуальність. Зростаюча кількість поранених унаслідок воєнних дій в Україні зумовлює нагальну потребу у високоефективних технологіях реабілітації пацієнтів з ампутаціями кінцівок. Якість і результативність фізичної терапії та протезування значною мірою визначаються рівнем упровадження інновацій, що охоплюють об'єкти інтелектуальної власності: патенти на винаходи й корисні моделі, новітні біоматеріали, технології їх застосування та комплексні методики реабіліта-

ції. Використання таких інновацій є ключовим чинником підвищення функціональної автономності пацієнтів, оптимізації процесу підготовки кукси до постійного протезування та покращення якості життя. Водночас аналіз сучасних джерел свідчить про недостатню кількість опублікованих науково-практичних матеріалів, що висвітлюють конкретні приклади впровадження запатентованих рішень у клінічну практику. Це обумовлює необхідність систематизації наявних даних і підготовки оглядових досліджень, присвячених класифікації об'єктів інтелектуальної власності у сфері реабілітаційних технологій у разі протезування втрачених кінцівок.

Мета дослідження. Метою дослідження є системний аналіз сучасних об'єктів інтелектуальної власності та інноваційних розробок у сфері реабілітаційних технологій, що застосовуються в процесі підготовки кукси до постійного протезування, з акцентом на їхню ефективність, практичну доцільність та можливості інтеграції у клінічну практику.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналіз патентної інформації (винаходів, корисних моделей), спеціалізованих наукових джерел і технічної документації, присвячених сучасним матеріалам, пристроям і методикам підготовки кукси. Методи дослідження передбачали: контент-аналіз патентних баз, порівняльний аналіз технічних рішень, систематизацію даних про новітні матеріали та методики, а також узагальнення практичного досвіду застосування інноваційних технологій у реабілітації пацієнтів з ампутованими кінцівками.

Результати дослідження. Проведений аналіз засвідчив, що впровадження новітніх методів і матеріалів у підготовці кукси дає можливість значно підвищити якість гільзи тимчасового протеза, зменшити ускладнення (больовий синдром, запальні процеси), а також скоротити терміни переходу до постійного протезування. Використання біосумісних полімерів, сенсорних технологій моніторингу стану кукси та вдосконалених методів компресійної терапії сприяє кращій адаптації пацієнтів, зниженню ризику вторинних уражень і підвищенню функціональної автономності. Узагальнені результати вказують на ключову роль патентованих рішень у розвитку сучасних реабілітаційних практик.

Висновки. Використання об'єктів інтелектуальної власності (винаходів, корисних моделей, інноваційних матеріалів та пристроїв) у процесі підготовки кукси до постійного протезування є недостатньо інтегрованим у сучасну реабілітаційну практику, хоча має ключове значення для підвищення ефективності реабілітації та якості життя осіб з ампутаціями кінцівок.

Застосування інноваційних рішень у сфері тимчасового протезування дає можливість оптимізувати підготовчий етап, знизити ризики ускладнень, прискорити адаптацію пацієнтів до постійних протезів і забезпечити їх функціональну автономність.

Результати дослідження підтверджують необхідність більш активного впровадження об'єктів інтелектуальної власності в клінічну практику та розробки міждисциплінарних програм, що поєднують інженерні, медичні та реабілітаційні підходи.

Ключові слова: тимчасове протезування, фізична терапія, кукса, гільза протеза, інтелектуальна власність, реабілітаційні технології.

Introduction. Topicality. The growing number of wounded individuals as a result of the ongoing military actions in Ukraine highlights the urgent need for highly effective rehabilitation technologies for patients with limb amputations. The quality and effectiveness of physical therapy and prosthetic rehabilitation largely depend on the level of implementation of innovations, which include intellectual property (IP) objects such as patents for inventions and utility models, novel biomaterials, technologies for their application, and comprehensive rehabilitation methodologies. The use of such innovations is a key factor in enhancing patients' functional autonomy, optimizing the process of stump preparation for permanent prosthesis fitting, and improving overall quality of life.

At the same time, an analysis of current scientific literature and clinical practice reveals a lack of detailed publications addressing specific examples of patented solutions applied in prosthetics. There is a gap between the rapid technological progress and its systematic integration into medical and rehabilitation practice, which creates barriers for both specialists and patients. This emphasizes the importance of examining the issues of legal protection of innovations, their patent classification, and practical applications.

This article focuses on the features of patent protection and classification of IP objects that arise in the process of developing innovative rehabilitation technologies in pros-

thetics. Special attention is given to identifying types of patentable objects, analyzing state-of-the-art technological solutions in stump preparation for permanent prosthesis fitting, and exploring applied aspects of their legal protection. The systematization of these data not only helps to identify existing gaps in practice but also outlines prospects for integrating intellectual property into the development of rehabilitation technologies, which has strategic importance for Ukraine in the post-war period.

Objective of the study. The aim of this study is to provide a systematic analysis of current intellectual property objects and innovative developments in rehabilitation technologies applied to stump preparation for permanent prosthetic fitting, with a focus on their effectiveness, practical applicability, and integration into clinical practice.

Materials and methods. The research is based on the analysis of patent information (inventions, utility models), specialized scientific sources, and technical documentation related to modern materials, devices, and methods of stump preparation. The applied methods included content analysis of patent databases, comparative analysis of technical solutions, systematization of data on novel materials and techniques, and synthesis of practical experiences in the use of innovative technologies in the rehabilitation of patients with limb amputations.

Results and discussion. Intellectual property (IP) in healthcare and medical rehabilitation is a crucial

instrument for protecting and stimulating innovation. According to the TRIPS Agreement (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) and national legal frameworks, IP objects include inventions, utility models, industrial designs, know-how, and software that have practical significance for rehabilitation practices.

In the context of prosthetics and post-amputation rehabilitation, patents on advanced biomaterials, biomechanical designs, sensor systems, prosthetic control algorithms, and rehabilitation devices play a particularly important role. Protecting such innovations not only secures the rights of their creators but also fosters a competitive environment for the introduction of advanced technologies into clinical practice.

The theoretical foundation for effective IP utilization in this domain lies in the combination of legal regulation (patent law, copyright, trade secrets) with a medical-technological approach that integrates innovations into clinical protocols and rehabilitation education. Thus, intellectual property is not only a legal concept but also a strategic resource for the development of medicine, bioengineering, and physical therapy.

Classification of Innovative Technologies in Prosthetic Rehabilitation

Innovative technologies applied in stump preparation and prosthetic rehabilitation can be classified into the following groups:

Biomedical technologies – biocompatible materials for prosthetic sockets (silicones, shape-memory polymers, nanocomposites), methods of tissue regeneration stimulation, and prevention of trophic disorders.

Mechanical and biomechanical innovations – prosthetic and exoskeleton designs, vacuum suspension systems, multifunctional joint mechanisms, and devices reducing energy expenditure during gait.

Electronic and sensory technologies – myoelectric prostheses, pressure and temperature sensors, tactile feedback systems, and embedded microprocessors for adaptive control.

Information and communication technologies (ICT) – software for 3D modeling of sockets, telemedicine services for remote patient monitoring, mobile applications for self-control and gait training.

Physical therapy and occupational therapy technologies – vibration and balance training devices, neuromuscular stimulation systems, and robotic rehabilitation complexes.

This classification enables the systematization of intellectual property objects, highlights their role in clinical practice, and supports the development of effective strategies for medical-rehabilitation innovations in prosthetic care.

The process of stump preparation for prosthetic fitting is multifactorial and begins during the surgical procedure itself. The quality of amputation surgery largely determines the patient's future rehabilitation potential and the feasibility of adequate prosthetic fixation. It is well established that several specific complications can arise at this stage, significantly limiting the functional outcome of the residual limb and complicating rehabilitation. The most common complications include:

Conical stump, resulting from insufficient soft tissue coverage, most often due to inadequate surgical technique such as guillotine amputation with simultaneous sectioning of all soft tissues followed by circular bone transection, or incorrect calculation of flap length.

Bulbous stump, characterized by excessive soft tissue or miscalculated flap length and amputation level, typically observed after circular amputations.

Distal bone necrosis, caused by excessive periosteal stripping (more than 2 mm).

Excessive osteophyte formation, due to periosteal damage during bone transection or following removal of bone marrow.

Trophic ulcers, resulting from an incorrectly chosen amputation level or overly high ligation of arteries and transected nerves.

Neuroma formation and nerve ingrowth into scar tissue, often leading to phantom limb pain.

Chronic osteomyelitis, which develops as a consequence of secondary wound infection.

Even in the absence of such complications, the stump is not automatically ready for prosthetic fitting. Its functional readiness depends on the quality of physiotherapeutic interventions and the performance of the temporary prosthesis, both of which can be significantly enhanced through the use of technical aids and innovative devices. These tools, often protected as intellectual property objects (patented devices, simulators, materials, and methods), represent critical innovations in the field of rehabilitation.

Over the past decades, the methodology of temporary prosthesis design has evolved substantially. A wide range of interface solutions between the residual limb and the prosthetic socket have been developed, including:

- liners with hermetic seals;
- silicone pads and cushioning inserts (e.g., PadSil);
- seamless prosthetic sockets for lower-limb amputees.

These components help to compensate for stump volume fluctuations, maintain residual limb shape, and ensure secure fixation due to their low elasticity and resistance to slippage.

Further progress has been achieved in socket design and suspension systems for lower-limb prostheses. Current innovations aim to provide a more physiological load distribution, facilitate donning and doffing, and enhance mobility without restricting range of motion (Kolesnichenko, V. et al., 2025). In this context, vacuum-assisted suspension systems have proven especially effective in improving the interface between the residual limb and the socket, enabling efficient transfer of static loads to the skeletal system while preserving dynamic mobility (Biedermann, 1999; Beck, 1992; Kelley, 1974; Schmitt et al., 2021; Lassig & Skiba, 2016; Edwin, 1944).

A significant research focus has been the adaptation of such technologies to different levels of limb amputation (Shevchuk et al., 2000; Vereitinov, 2001; Krasnyuk et al., 2002; Khmelevska et al., 2012; Vishchenko et al., 2012).

Parallel investigations have addressed bone tissue strengthening (Volodina T. T. et al., 2017; Hladkykh F. V. et al., 2024) and the optimization of scar and skin structures, which is particularly relevant in patients with residual limb complications (Petrenko M. M., Vykhlyayev Yu. M., 2019). The application of advanced biomaterials with improved biocompatibility reduces the risk of secondary complications, enhances local tissue trophics, and increases prosthetic comfort.

Thus, the study results demonstrate that preparation of the stump for definitive prosthetic fitting is a complex process integrating surgical techniques, physiotherapeutic interventions, and the implementation of innovative technical solutions. The use of intellectual property objects – including novel materials, socket designs, suspension systems, and biomedical technologies – plays a pivotal role in shaping a functional stump, enabling effective prosthetic rehabilitation, and restoring patient autonomy and quality of life.

Results. We conducted a detailed analysis of the main stages of modern prosthetic rehabilitation. Excluding the surgical stage, which is the prerogative of surgeons, our focus covered all subsequent rehabilitation stages critical for preparing the residual limb for definitive prosthetic fitting.

After amputation, patients typically develop significant edema of the stump and surrounding tissues, which necessitates early rehabilitative measures. To reduce swelling and maintain joint mobility, traditional and innovative methods are applied, including compression bandaging, positioning on firm surfaces, therapeutic exercise, kinesiotaping, and lymphatic drainage. The efficacy of these approaches is strongly dependent on the use of advanced technologies and intellectual property objects designed to normalize microcirculation and preserve joint mobility.

A second critical aspect is the quality of the training prosthesis, which is essential for gait training, stair climbing, and self-care prior to permanent prosthesis delivery. Prosthetists require gait pattern data to select the appropriate components. Given the variability in amputation levels depending on surgical technique, adjustable-length prostheses – functionally analogous to crutches – are increasingly recognized as essential tools for universal fitting (Strashnyi, Intelhator et al., 2023).

Recent advances highlight the use of memory foam liners in prosthetic fitting. Memory foam, with its hypoallergenic, antimicrobial, breathable, and ergonomic properties, conforms precisely to stump morphology, thereby reducing friction and preventing pressure ulcers. Although widely applied in orthopedic mattresses and cushions, its application in prosthetics remains insufficiently documented (<https://emm.ua/article/pina-memory-foam-osoblivosti-ta-perevagi>).

Primary prosthetic rehabilitation typically begins 10–12 months post-amputation, once wound healing and scar formation are complete. At this stage, comprehensive inpatient rehabilitation under medical supervision is recommended. Patients are provided with a temporary prosthesis for up to one year, during which they learn self-care skills and adapt to daily prosthesis use.

Physiotherapeutic modalities including electrostimulation, electrophoresis, neuromuscular stimulation, and vibration therapy are applied to optimize stump condition. Devices such as “Mioritm-4”, equipped with integrated electrodes, enable synchronized delivery of sub-threshold and supra-threshold impulses in coordination with muscle contraction phases. This effectively supplements natural muscle activity, which is particularly important when standard muscle chains have been disrupted (Patsenko, Vikhlyayev, 2019; Petrenko, Vikhlyayev, 2019).

Electrophoresis provides an additional therapeutic mechanism by enabling transdermal delivery of pharmacological agents (e.g., novocaine, antibiotics), which reduces infection risk, inflammation, and edema while improving tissue regeneration and perfusion. This approach integrates therapeutic and rehabilitative effects, shortening recovery times and improving stump tolerance to prosthetic loading.

Moreover, the integration of vibration and balance training platforms, which themselves constitute intellectual property innovations, represents an emerging therapeutic strategy. Vibration platforms enhance stump skin and muscle conditioning, while balance platforms restore coordination and vestibular stability – critical for stair climbing and ambulation on uneven surfaces (Intelhator, Vikhlyayev, 2019; Vikhlyayev, 2020).

In summary, modern prosthetic rehabilitation transcends conventional physiotherapy, incorporating inno-

vative devices, advanced biomaterials, and patented technologies. Their systematic implementation has been shown to shorten rehabilitation timelines, enhance patient autonomy, and improve quality of life, thereby contributing to the development of a patient-centered and technologically integrated model of inclusive medicine and prosthetics.

Conclusions. The use of intellectual property objects (inventions, utility models, innovative materials, and devices) in the process of stump preparation for permanent prosthetic fitting remains underutilized in current rehabilitation practice, despite play-

ing a pivotal role in enhancing physical therapy effectiveness and improving patients' quality of life.

The integration of innovative solutions into temporary prosthetics significantly optimizes the preparatory stage, reduces complication risks, accelerates patients' adaptation to permanent prostheses, and ensures greater functional independence.

The findings highlight the urgent need for wider implementation of intellectual property-based innovations in clinical practice and the development of interdisciplinary programs that combine engineering, medical, and rehabilitation approaches.

BIBLIOGRAPHY

- Реабілітація після ампутації. Київське казенне експериментальне протезно-ортопедичне підприємство. Упорядники: Страшний С. А., Інтелгатор Д. О. та ін. 2023. 17 с.
- Pina Memory Foam: особливості та переваги. URL: <https://emm.ua/article/pina-memory-foam-osoblivosti-ta-perevagi>.
- Патент на винахід UA 131236 U. Спосіб зміцнення м'язів ампутованої нижньої кінцівки. Заявники: Паченко М. В., Вихляев Ю. М. Опубл. 10.01.2019. Бюл. № 1.
- Патент на корисну модель UA 122977 U. Балансувальна платформа для реабілітації інвалідів з ампутацією нижньої кінцівки. Заявники: Інтелгатор Д. О., Вихляев Ю. М. Опубл. 11.05.2019. Бюл. № 3.
- Патент на винахід UA 122726 C2. Трансформівна платформа для тренування і відновлення координації рівноваги та вестибулярної стійкості. Заявник: Вихляев Ю. М. Опубл. 28.12.2020. Бюл. № 24.
- Патент на корисну модель UA 145480 U. Спосіб фізичної терапії дітей з опіковою хворобою в період реконвалесценції. Заявники: Петренко М. М., Вихляев Ю. М. Опубл. 11.05.2019. Бюл. № 3.
- Volodina T. T., Korotkevich N. V., Romanyuk S. I., Galkin O. Y., Kolybo D. V., Komisarenko S. V. Implementation of dietary supplements with effect of detoxification and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 2017. Vol. 13, No. 6. P. 39–50. DOI: 10.15407/scin13.06.041.
- Kolesnichenko, V., Holka, H., Hresko, I., Burlaka, V., Vesnin, V., Vvedensky, B., & Vvedensky, D. (2025). Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33(1(52)), 93–102. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>
- Hladkykh F. V., Liadova T. I. Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned media of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odesa Medical Journal*. 2024; 1(186):35–41. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
- Krasyuk G. V., Semenets V. V., Nevlyudov I. Sh., Molchanov V. V., Mikotkina T. A., Harchenko V. M., Chernov E. I., Vatolinskii L. E. Stopa do proteza na kuku za Pyrogovu. Патент України № 51712. Опубл. 16 грудня 2002 р. URL: <https://openarchive.nure.ua/handle/document/6513>.
- Vereitinov V. I. Kuksopriymach (Stump-receiving unit). Патент України № 35185. Опубл. 15 березня 2001 р. URL: <https://uapatents.com/16-35185-kuksopriymach.html>.
- Shevchuk G. V., Maiko V. M., Shevchuk V. I., Isaienko O. L. Sposib formuvannia kuksy homilky za Pyrogovym. Патент України № 31431. Опубл. 15 грудня 2000 р. URL: <https://ua.patents.su/4-55916-sposib-formuvannya-kuksi-gomilki-za-pirogovim.html>.
- Hmelevska I. O., Vatolinskiy L. E., Belevtsova L. O., Yutkin V. M. Ортез на гомілковостопний суглоб і стопу. Патент України № 97759. Опубл. 12 березня 2012 р. URL: <https://iprop-ua.com/inv/m66hsei4/>.
- Vischenko H. M., Baev P. O., Pivovarov V. V., Mikotkina T. A., Petrov V. G., Boboschko R. O. Ортез для розробки контрактур колінних суглобів. Патент України № 105562. Опубл. 26 травня 2014 р. URL: <https://iprop-ua.com/inv/23os4iww/>.
- Biedermann R. Modular liner for limb stump prosthesis. U.S. Patent No. 5,888,230. U.S. Patent and Trademark Office, 1999. URL: <https://patents.google.com/patent/US5888230A>.
- Beck R. A. Immediate post-operative weight-bearing lower limb prosthesis. U.S. Patent No. 5,108,455. U.S. Patent and Trademark Office, 1992. URL: <https://patents.google.com/patent/US5108455A>.
- Kelley H. E. Process for manufacturing stump socks and liners. U.S. Patent No. 3,855,677. U.S. Patent and Trademark Office, 1974. URL: <https://patents.google.com/patent/US3855677A>.
- Schmitt G. et al. Prosthetic liner with sealing lip. U.S. Patent No. 11,065,134 B2. U.S. Patent and Trademark Office, 2021. Otto Bock Healthcare GmbH. URL: <https://patents.justia.com/patent/11065134>.
- Lassig R., Skiba M. Prosthetic system with liner and socket connection device. U.S. Patent No. 11,369,495 B2. U.S. Patent and Trademark Office, 2022. URL: <https://patents.google.com/patent/US11369495B2>.
- Sup F., Goldfarb M. Actuated prosthesis with linear actuator for knee control. U.S. Patent No. 9,358,137 B2. U.S. Patent and Trademark Office, 2016. URL: <https://patents.google.com/patent/US9358137B2>.
- Edwin F. Hydraulic prosthetic joint. U.S. Patent No. 2,339,995. U.S. Patent and Trademark Office, 1944. URL: <https://patents.google.com/patent/US2339995A>.
- Kryvyakin O., Antonova-Rafi Y., Shuba L. Actuality of the use of the "OSNOVA" device in remote rehabilitation. *Fizicna Reabilitacija ta Rekreacijno-Ozdorovci Tehnologii*. 2023. Vol. 8 (3). P. 154–161. DOI: 10.15391/prrht.2023-8(3).04.
- Zamorsky T., Voroniuk Y., Antonova-Rafi Y. Dynamic orthoses as a physical therapy method in complex treatment after flexors reconstruction. *Phytotherapy Journal*. 2022. Vol. 2. P. 50–54. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-2-50.

REFERENCES

Strashnyi, S.A., Intelichator, D.O. (Eds.). (2023). Reabilitatsiia pislia amputatsii [Rehabilitation after amputation]. Kyivske kazenne eksperymentalne protezno-ortopedychne pidpriemstvo, 17 p. [in Ukrainian].

- Pina Memory Foam: osoblyvosti ta perevagi [Pina Memory Foam: features and advantages]. (n.d.). Retrieved from <https://emm.ua/article/pina-memory-foam-osoblyvosti-ta-perevagi> [in Ukrainian].
- Patsenko, M.V., & Vykhliayev, Yu.M. (2019). Sposib zmitsnennia miaziv amputovanoi nyzhnoi kintsivky [Method of strengthening the muscles of an amputated lower limb] (Patent UA 131236 U). Opublikovano 10.01.2019. Biul. 1 [in Ukrainian].
- Intelehator, D.O., & Vykhliayev, Yu.M. (2019). Balansuvanna platforma dlia reabilitatsii invalidiv z amputatsiieiu nyzhnoi kintsivky [Balancing platform for rehabilitation of persons with lower-limb amputation] (Patent UA 122977 U). Opublikovano 11.05.2019. Biul. 3 [in Ukrainian].
- Vykhliayev, Yu.M. (2020). Transformivna platforma dlia trenuvannya i vidnovlennia koordynatsii rivnovahy ta vestybuliarnoi stiikosti [Transformable platform for training and restoring balance coordination and vestibular stability] (Patent UA 122726 C2). Opublikovano 28.12.2020. Biul. 24 [in Ukrainian].
- Petrenko, M.M., & Vykhliayev, Yu.M. (2019). Sposib fizychnoi terapii ditei z opikovoioi khvoroboioi v period rekonvalescentsii [Method of physical therapy for children with burn disease during convalescence] (Patent UA 145480 U). Opublikovano 11.05.2019. Biul. 3 [in Ukrainian].
- Volodina, T.T., Korotkevich, N.V., Romanyuk, S.I., Galkin, O.Y., Kolybo, D.V., & Komisarenko, S.V. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of deintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*, 13 (6), 39–50. <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>.
- Kolesnichenko, V., Holka, H., Hresko, I., Burlaka, V., Vesnin, V., Vvedensky, B., & Vvedensky, D. (2025). Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33(152), 93–102. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>
- Hladkykh F. V., Liadova T. I. Analhetychnyi potentsial krioelektrativ biolohichnykh tkanyh ta kondytsionovanoho seredovyscha mezenkhimalnykh stovburovykh klityn u likuvanni eksperymentalnoho autoimunnogo artrytu. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2024; 1(186):35–41. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
- Krasyuk, G.V., Semenets, V.V., Nevlyudov, I.Sh., Molchanov, V.V., Mikotkina, T.A., Kharchenko, V.M., Chernov, E.I., & Vatolinskii, L.E. (2002). Stopa do proteza na kuksu za Pyrogovy [Foot for hip-level prosthesis by Pirogov method] (Patent Ukrainy No. 51712). Opublikovano 16 hrudnia 2002 r. <https://openarchive.nure.ua/handle/document/6513> [in Ukrainian].
- Vereitinov, V.I. (2001). Kuksopryimach [Stump-receiving unit] (Patent Ukrainy No. 35185). Opublikovano 15 bereznia 2001 r. Retrieved from <https://uapatents.com/16-35185-kuksoprijmach.html> [in Ukrainian].
- Shevchuk, G.V., Maiko, V.M., Shevchuk, V.I., & Isaienko, O.L. (2000). Sposib formuvannya kuksy homilky za Pyrogovym [Method for forming shin stump by Pirogov] (Patent Ukrainy No. 31431). Opublikovano 15 hrudnia 2000 r. Retrieved from <https://ua.patents.su/4-55916-sposib-formuvannya-kuksi-gomilki-za-pirogovim.html> [in Ukrainian].
- Hmelevska, I.O., Vatolinskyi, L.E., Belevtsova, L.O., & Yutkin, V.M. (2012). Ortez na homilkovostopnyi suhlob i stopu [An orthosis for the ankle joint and foot] (Patent Ukrainy No. 97759). Opublikovano 12 bereznia 2012 r. Retrieved from <https://iprop-ua.com/inv/m66hsei4/> [in Ukrainian].
- Vishchenko, H.M., Baev, P.O., Pivovarov, V.V., Mikotkina, T.A., Petrov, V.G., & Boboshko, R.O. (2014). Ortez dlia rozrobky kontraktur kolinnykh suhlobiv [Orthosis for developing knee contractures] (Patent Ukrainy No. 105562). Opublikovano 26 travnia 2014 r. Retrieved from <https://iprop-ua.com/inv/23os4iww/> [in Ukrainian].
- Biedermann, R. (1999). *Modular liner for limb stump prosthesis* (U.S. Patent No. 5,888,230). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US5888230A>.
- Beck, R.A. (1992). *Immediate post-operative weight-bearing lower limb prosthesis* (U.S. Patent No. 5,108,455). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US5108455A>.
- Kelley, H.E. (1974). *Process for manufacturing stump socks and liners* (U.S. Patent No. 3,855,677). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US3855677A>.
- Schmitt, G., et al. (2021). *Prosthetic liner with sealing lip* (U.S. Patent No. 11,065,134 B2). U.S. Patent and Trademark Office; Otto Bock Healthcare GmbH. <https://patents.justia.com/patent/11065134>.
- Lassig, R., & Skiba, M. (2022). *Prosthetic system with liner and socket connection device* (U.S. Patent No. 11,369,495 B2). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US11369495B2>.
- Sup, F., & Goldfarb, M. (2016). *Actuated prosthesis with linear actuator for knee control* (U.S. Patent No. 9,358,137 B2). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US9358137B2>.
- Edwin, F. (1944). *Hydraulic prosthetic joint* (U.S. Patent No. 2,339,995). U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US2339995A>.
- Kryvyakin, O., Antonova-Rafi, Y., & Shuba, L. (2023). Actuality of the use of the "OSNOVA" device in remote rehabilitation. *Fizichna Reabilitacia ta Rekreacijno-Ozdorovci Tehnologii*, 8 (3), 154–161. [https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8\(3\).04](https://doi.org/10.15391/prrht.2023-8(3).04).
- Zamorsky, T., Vroniuk, Y., & Antonova-Rafi, Y. (2022). Dynamic orthoses as a physical therapy method in complex treatment after flexors reconstruction. *Phytotherapy Journal*, (2), 50–54. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-2-50>.

Стаття надійшла до редакції: 16.08.2025

Стаття прийнята до друку: 24.10.2025

Опубліковано: 29.12.2025

The authors declare that there are no actual or potential conflicts of interest related to the preparation and conduct of this study. The funding did not affect the independence of the study or its results. All conclusions presented in the work are purely scientific and were not subject to any external influence.

Contribution of the authors:

Vykhliayev Yu.M. – scientific supervisor, concept and research design, final approval of the article;

Bezants A.I. – collection and analysis of literature, participation in writing the article, Analysis and interpretation of data, translation abstracts, summaries;

Antonova-Rafi Y.V. – writing of the article, critical revision of the article;

Shlykov V.V. – collection and analysis of literature, participation in writing the article.

Email address for correspondence with the authors: antonova-rafi@ukr.net

УДК 796.012.65:612.7
DOI

Олена БУРКА

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет «Запорізька політехніка», вул. Жуковського, 64, м. Запоріжжя, Україна, 69063 (omburka@zp.edu.ua)
ORCID: 0000-0003-2642-2431
SCOPUS: 57914296300

Алла КОВАЛЬОВА

доктор філософії, доцент, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет «Запорізька політехніка», вул. Жуковського, 64, м. Запоріжжя, Україна, 69063 (kovaleva@zp.edu.ua)
ORCID: 0000-0001-8072-1374
SCOPUS: 57190837061

Наталія КОРЖ

кандидат наук з фізичного виховання і спорту, доцент, доцент кафедри управління фізичною культурою та спортом, Національний університет «Запорізька політехніка», вул. Жуковського, 64, м. Запоріжжя, Україна, 69063 (nata2008korzh@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-0328-200X
SCOPUS: 57414699000

Бібліографічний опис статті: Бурка О., Ковальова А., Корж Н. (2025). Аналіз впливу функціонального тренінгу на стан опорно-рухового апарату пацієнтів з наслідками компресійних переломів хребта. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 82–86, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-82>

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ТРЕНІНГУ НА СТАН ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ПАЦІЄНТІВ З НАСЛІДКАМИ КОМПРЕСІЙНИХ ПЕРЕЛОМІВ ХРЕБТА

Актуальність. Унаслідок воєнної агресії перед Україною постали нові виклики, зокрема, найпоширенішими є проблеми поранень і травм серед цивільного населення та військовослужбовців. Одними з найсерйозніших наслідків бойових дій є травми хребта, а саме компресійні переломи, які значною мірою впливають як на фізичне здоров'я, так і на психічне та соціальне.

В умовах війни найпоширенішими причинами виникнення переломів стають екстремальні навантаження, вибухові хвилі, фізичні перевантаження, обмеження в доступі до своєчасної медичної допомоги. Основна група ризику – це чоловіки та жінки молодого та середнього віку.

Мета дослідження – дослідити взаємозв'язок віку та розроблених видів занять функціональним тренінгом у пацієнтів із наслідками компресійних переломів хребта в тренувальний період.

Матеріали та методи. У дослідженні використано методи пошуку, аналізу й узагальнення інформації, педагогічний експеримент, клінічні інструменти дослідження для визначення сили, витривалості м'язів, рівня втоми, рівня якості життя та дисперсійний аналіз (ANOVA, критерій Пірсона).

У дослідженні взяли участь 92 особи з наслідками компресійних переломів хребта. Вони були розподілені на 9 груп за двома критеріями: віком і вибраним видом занять.

За віковим показником пацієнти були розподілені на: групу I – середній вік 26,7 року (32 особи); групу II – 42,2 року (30 осіб); групу III – 60,8 року (30 осіб). Кожна вікова група була розділена за видом занять функціональним тренінгом: варіант 1 – заняття з власною вагою; варіант 2 – у поєднанні з балансуванням (BOSU Balance Trainer); заняття 3 – на підвісній системі.

Результати дослідження. Під час проведення дослідження було визначено абсолютну різницю показників та розраховано відсоткові зміни наприкінці дослідження. Наведені дані демонструють покращення за всіма показниками.

Для більш детального розуміння користі занять за віковими групами нами було вивчено тенденції активності. З наведених у таблиці 12 тенденцій 10 є спадними.

Висновки. Отримані показники свідчать, що для I та II вікових груп найбільш ефективним у комплексному впливі на стан опорно-рухового апарату є варіант заняття 3, а для III вікової групи – варіант заняття 1.

Ключові слова: фізична терапія, функціональний тренінг, опорно-руховий апарат, компресійний перелом хребта.

Olena BURKA

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Zhukovskogo str., 64, Zaporizhzhia, Ukraine, 69063 (omburka@zp.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2642-2431

SCOPUS: 57914296300

Alla KOVALEVA

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Physical Therapy and Ergotherapy Department, National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Zhukovskogo str., 64, Zaporizhzhia, Ukraine, 69063 (kovaleva@zntu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8072-1374

SCOPUS: 57190837061

Nataliia KORZH

Candidate of Science of Physical Training and Sport, Associate Professor, Associate Professor at the Physical Culture and Sport Management Department, National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Zhukovskogo str., 64, Zaporizhzhia, Ukraine, 69063 (nata2008korzh@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0328-200X

SCOPUS: 57414699000

To cite this article: Burka O., Kovaleva A., Korzh N. (2025). Analiz vplyvu funktsionalnoho treninhu na stanoporno-rukhoveroho aparatu patsiientiv z naslidkamy kompresiiynykh perelomiv khrebt [Analysis of the functional training impact on musculoskeletal system condition of the patients with the consequences of spinal compression fractures]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 82–86, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-82>

ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL TRAINING IMPACT ON MUSCULOSKELETAL SYSTEM CONDITION OF THE OF PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF SPINAL COMPRESSION FRACTURES

Actuality. As a result of military aggression, Ukraine has faced new challenges, in particular, the most common are the problems of injuries and traumas among the civilian population and military personnel. One of the most serious consequences of hostilities is spinal injuries, in particular compression fractures, which significantly affect both physical health and mental and social health.

In war conditions, the most common causes of fractures are extreme loads, blast waves, physical overload, and restrictions on access to timely medical care. The main risk group in today's conditions is young and middle-aged men and women.

The purpose of the study is to investigate the relationship between age and the developed types of functional training in patients with the consequences of spinal compression fractures during the training period.

Material and methods. The study used methods of search, analysis and generalization of information, pedagogical experiment, clinical research tools to determine strength, muscle endurance, fatigue level, quality of life level and variance analysis (ANOVA, Pearson's chi-squared test).

92 persons with the consequences of spinal compression fractures participated in the study. They were divided into 9 groups according to two criteria: age and type of occupation.

By age, patients were divided into: group I – average age 26.7 years (32 persons); group II – 42.2 years (30 persons); group III – 60.8 years (30 persons). Each age group was divided by type of functional training: option 1 – exercises with one's own weight; option 2 – in combination with balancing (BOSU Balance Trainer); option 3 – on a suspension system.

Research results. During the study, the absolute difference in indicators was determined and the percentage of changes at the end of the study was calculated. The data presented demonstrate improvement in all indicators.

For a more detailed understanding of the benefits of classes by age group, we studied activity trends. Of the 12 trends presented in the table, 10 are decreasing.

Conclusion. The obtained indicators show that for the I and II age groups, the most effective in the complex impact on the condition of the musculoskeletal system is the option of class 3, and for the III age group – option of class 1.

Key words: physical therapy, functional training, musculoskeletal system, spinal compression fracture.

Вступ. Актуальність. Унаслідок воєнної агресії перед Україною постали нові виклики, зокрема, найпоширенішими є проблеми поранень і травм серед цивільного населення та військовослужбовців (О. Ковальова, А. Ковальова, Яницька, 2023; Туренко, Бурка, 2024). Одними з найсерйозніших наслідків

бойових дій є травми хребта, а саме компресійні переломи, які значно впливають як на фізичне здоров'я, так і на психічне та соціальне (Туренко, 2024).

В умовах війни найпоширенішими причинами виникнення переломів стають екстремальні навантаження, вибухові хвилі, фізичні перевантаження, обме-

ження в доступі до своєчасної медичної допомоги (Анонова-Рафі, Литвинчук, 2023; Туренко, 2024).

Основну групу ризику в умовах сьогодення становлять чоловіки та жінки молодого та середнього віку (Туренко, Ковальова, 2025).

Ураження поперекового відділу хребта призводить до втрати працездатності, обмеження в повсякденному житті та професійній діяльності, виникнення больових синдромів, проблем із постуральним контролем, а іноді до депресивних станів і посттравматичних синдромів (Анонова-Рафі, Литвинчук, 2023; Губенко, Ковальова, Таран, 2023).

У цьому контексті зростає роль фізичної терапії як ключового елемента мультидисциплінарного підходу до реабілітації, саме вона відновлює порушені функції та повертає пацієнта до повноцінного життя.

Мета дослідження – визначити взаємозв'язок віку та розроблених видів занять функціональним тренінгом у пацієнтів із наслідками компресійних переломів хребта в тренувальний період.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні використано пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу й узагальнення отриманих даних, метод педагогічного експерименту, клінічні інструменти дослідження для визначення сили (мануально-м'язове тестування), витривалості (статичне утримання тулуба в розгинанні) м'язів спини та тулуба, суб'єктивного відчуття втоми (шкала Борга) та якості життя (опитувальник SF-36 – Short Form-36 Health Survey), а також дисперсійний аналіз (ANOVA, критерій Пірсона).

У дослідженні взяли участь 92 особи з наслідками компресійних переломів хребта, які перебували на амбулаторному етапі лікування в КНП «Міська лікарня № 8» ЗМП. Вони були розподілені на 9 груп за двома критеріями: віком і вибраним видом занять.

Критерії включення у дослідження: повна консолідація перелому; відсутність неврологічних порушень; показник ВАШ 2-4 б.; самостійна вертикалізація та ходьба понад 45 хв.

За віковим показником пацієнти були розподілені на: групу I – середній вік 26,7 року (32 особи); групу II – 42,2 року (30 осіб); групу III – 60,8 року

(30 осіб). Кожна вікова група була розділена за видом занять функціональним тренінгом: варіант 1 – класичний варіант заняття з власною вагою; варіант 2 – у поєднанні з балансуванням (BOSU Balance Trainer); заняття 3 – на підвісній системі (TRX-петлі).

Заняття проводилися тричі на тиждень протягом місяця: тривалість – 30–45 хвилин (залежно від варіанта занять та етапу проведення); малогруповий метод проведення занять; помірна інтенсивність; співвідношення загальних / дихальних вправ до спеціальних 1:4.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програми STATISTICA 10.0 і пакета статистичного аналізу Microsoft Office Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. На початку дослідження було проведено підбір діагностичних показників і розраховано взаємозв'язок між ними. Це дало змогу визначити, наскільки комплексно буде оцінено вплив розроблених видів занять. Було проведено аналіз впливу функціонального тренінгу на стан опорно-рухового апарату пацієнтів із наслідками компресійних переломів хребта. Для оцінки нами були запропоновані такі показники: статична та динамічна сила м'язів спини (визначені за допомогою мануально-м'язового тестування (ММТ) та статичного утримання), витривалість (шкала Борга) та якість життя (опитувальник SF-36) (Туренко, 2023; Ковальова, Кошля, 2025).

Результати розрахунків за критерієм Пірсона наведено в табл. 1.

Аналіз отриманих даних дав можливість встановити, що найсильніший зв'язок мають опитувальник SF-36 та тест зі статичного утримання; помірні зв'язки у ММТ та шкали Борга, а найбільш слабкий – між ММТ та опитувальником SF-36.

Загалом бачимо, що всі показники позитивно взаємопов'язані, що свідчить про створення синергічного ефекту вибраними показниками. Негативні кореляції відсутні.

Наступним етапом дослідження було визначення абсолютної різниці показників (табл. 2) та розрахунок відсоткових змін наприкінці дослідження (табл. 3).

Наведені в таблицях дані дають змогу визначити точну кількісну зміну показників та оцінити масштаб цих змін.

Таблиця 1

Кореляція діагностичних показників

Показник	ММТ Δ	Шкала Борга % зниження	SF-36 Δ	Статика Δ
ММТ Δ	1,00	0,46	0,09	0,34
Шкала Борга % зниження	0,46	1,00	0,38	0,39
SF-36 Δ	0,09	0,38	1,00	0,69
Статичне утримання Δ	0,34	0,39	0,69	1,00

Примітки: –1 – повна негативна кореляція; > 0,5 – помірно-сильна кореляція; +1 – повна позитивна кореляція.

Таблиця 2

Абсолютна різниця показників

Показник	Вікова група	Варіант занять		
		1	2	3
ММТ Δ	I	1,24	1,50	1,70
	II	0,90	0,80	1,40
	III	0,88	0,40	1,50
Шкала Борга % зниження	I	-4,3	-4,0	-4,9
	II	-5,0	-5,3	-4,8
	III	-4,5	-4,1	-5,4
SF-36 Δ	I	38	32	37
	II	34	35	37
	III	36	32	29
Статичне утримання Δ	I	47	50	50
	II	44	46	51
	III	40	38	31

Таблиця 3

Відсоткові зміни наприкінці дослідження

Показник	Вікова група	Варіант занять		
		1	2	3
ММТ Δ	I	44,6	57,3	56,7
	II	32,1	29,6	51,9
	III	37,9	14,8	68,2
Шкала Борга % зниження	I	68,3	61,5	69,0
	II	66,7	74,6	66,7
	III	60,0	50,0	65,9
SF-36 Δ	I	76,0	66,7	77,1
	II	77,3	83,3	82,2
	III	81,8	69,6	60,4
Статичне утримання Δ	I	313,3	250,0	277,8
	II	314,3	287,5	340,0
	III	333,3	380	238,5

Таблиця 4

Середні зміни за віковими групами

Вікова група	Середній показник			
	ММТ Δ	Шкала Борга, % зниження	SF-36 Δ	Статика Δ
I	1,48	66,3	35,7	49,0
II	1,03	69,3	35,3	47,0
III	0,93	58,6	32,3	36,3

Наведені дані демонструють покращення за всіма показниками.

Найбільші зміни відбулися в показниках статичної витривалості та якості життя.

Також варто зазначити, що варіант заняття 3 має найбільш вплив на показник сили м'язів III вікової групи, а варіант заняття 2 – на сприйняття навантаження (зниження суб'єктивного відчуття втоми на 74,6%) і якість життя (покращення показника за опитувальником SF-36) II вікової групи, а також статичної витривалості III вікової групи (табл. 4).

Як видно з отриманих даних, найбільші зміни показників відбуваються у першій віковій групі, проте суб'єктивне сприйняття навантаження перебуває на піку в другій віковій групі. Показник якості життя має мінімальну різницю у вікових групах, з найменшим показником у найстаршій групі. Припускаємо, що причиною цього є суб'єктивність показника та низька залежність від фізичного навантаження.

Для більш детального розуміння користі занять за віковими групами нами було вивчено тенденції активності. Результати подано в табл. 5.

Таблиця 5

Тendenції активності

Варіант заняття	Показник	Вікова група			Тенденція
		I	II	III	
1	ММТ Δ	1,24	0,90	0,88	Спадна
	Шкала Борга % зниження	68,3	66,7	60,0	Спадна
	SF-36 Δ	38	34	36	Змішана
	Статичне утримання Δ	47	44	40	Спадна
2	ММТ Δ	1,50	0,80	0,40	Спадна
	Шкала Борга, % зниження	61,5	74,6	50,0	Змішана
	SF-36 Δ	32	35	32	Змішана
	Статичне утримання Δ	50	46	38	Спадна
3	ММТ Δ	1,70	1,40	1,50	Змішана
	Шкала Борга % зниження	69,0	66,7	65,9	Спадна
	SF-36 Δ	37	37	29	Спадна
	Статичне утримання Δ	50	51	31	Змішана

З наведених у таблиці 12 тенденцій 10 є спадними – це вказує на найменшу ефективність занять для осіб з III вікової групи. Це може бути пов'язано з більш повільним відновленням або іншими фізіологічними обмеженнями.

Зазначені в таблиці 5 показники дають змогу індивідуалізувати підбір варіанта заняття залежно від віку, оскільки ми бачимо, що, наприклад, варіант заняття 3 характеризується меншим зниженням показника ММТ. Це дає можливість вибирати цей варіант заняття для станів, під час фізичної терапії яких потрібне збільшення сили м'язів.

Для характеристики та виділення показників, які свідчать про більш високу ефективність запропонованих занять за чотирма ознаками, нами сформовано

Таблиця 6

Показники ефективності проведення занять
за віковими групами

Вікові групи	I	II	III
Варіант заняття 1			
ММТ Δ	1,24	0,90	0,88
Шкала Борга, % зниження	68,3	66,7	60,0
SF-36 Δ	38	34	36
Статичне утримання Δ	47	44	40
Варіант заняття 2			
ММТ Δ	1,50	0,80	0,40
Шкала Борга, % зниження	61,5	74,6	50,0
SF-36 Δ	32	35	32
Статичне утримання Δ	50	46	38
Варіант заняття 3			
ММТ Δ	1,70	1,40	1,50
Шкала Борга, % зниження	69,0	66,7	65,9
SF-36 Δ	37	37	29
Статичне утримання Δ	50	51	31

таблицю всіх отриманих показників усіх вікових груп (табл. 6).

Висновки. Спираючись на отримані дані, можемо зробити висновок щодо найбільш ефективного варіанта занять. Отримані показники свідчать, що для I та II вікових груп найбільш ефективним у комплексному впливі на стан опорно-рухового апарату є варіант заняття 3, а для III вікової групи – варіанти занять I і 3.

Вважаємо, що вибір варіанта заняття для III вікової групи має ґрунтуватися на основному запиті клієнта / пацієнта. Для довгострокової цілі «Підвищення рівня працездатності» та синонімічних вибирати заняття функціональним тренінгом із використанням підвісних систем, а в разі потреби в покращенні якості життя – роботу із власною вагою.

ЛІТЕРАТУРА

- Литвинчук А., Антонова-Рафі Ю. Порівняння методів обстеження військових у разі компресійного перелому хребта. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 3. С. 56–62. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-56>.
- Мультидисциплінарна реабілітація пацієнтів із болем у попереку / В. П. Губенко та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 1. С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-1-59>.
- Туренко О., Бурка О., Ковальова А., Кошля О. Теоретичне обґрунтування системи оцінки стану опорно-рухового апарату військовослужбовців з компресійними переломами поперекового відділу хребта. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*. 2025. № 7 (53). С. 2420–2428. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2420-2428](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2420-2428).
- Туренко О. О., Бурка О. М. Класичні та новітні засоби фізичної терапії військових з компресійними переломами. *Терапія та реабілітація в науці і клінічній практиці: сучасні виклики, шляхи вирішення*: колективна монографія / за ред. Олени БУРКИ. Запоріжжя : НУ «Запорізька політехніка». 2024. С. 32–54. URL: <https://eir.zp.edu.ua/server/api/core/bitstreams/8664ada7-214d-4dec-8479-d02a78c6d655/content>.
- Kovalova O., Burka O., Shuba L., Kovaleva A., Yanitskaya K. Comprehensive rehabilitation program for persons with post-concussion syndrome. *Fitoterapia. Chasopys*. 2023. № 4. С. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-41>.

REFERENCES

- Lytvynchuk, A., & Antonova-Rafi Yu. (2023) Porivniannia metodiv obstezhennia viiskovykh u razі kompresiiinoho perelomu khrebtа [Comparison of methods of examination of military personnel in case of compression fracture of the spine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 56–62. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-56> [in Ukrainian].
- Gubenko, V., Tkalina, A., Kovalova, O., Taran, H., Fedosenko, A., Vasylykov, A. et al. (2023). Multydystsyplinarna reabilitatsiia pat-siientiv iz bolem u popereku [Multidisciplinary rehabilitation of patients with low back pain]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 59–66. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-1-59> [in Ukrainian].
- Turenko, O., Burka, O., Kovalova, A., & Koshlia, O. (2025). Teoretychne obgruntuvannia systemy otsinky stanu oporno-ruk-hovoho aparatu viiskovosluzhbovtiv z kompresiiinymy perelomamy poperekovoho viddilu khrebtа [Theoretical justification of the system for assessing the condition of the musculoskeletal system of military personnel with compression fractures of the lumbar spine]. *Perspektivy ta innovatsii nauky. Seriya "Medytsyna" – Prospects and innovations of science. Series "Medicine"*, 7 (53), 2420–2428. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2420-2428](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2420-2428) [in Ukrainian].
- Turenko, O. O., & Burka, O. M. (2024). Kласичні та новітні засоби фізичної терапії виiskovykh z kompresiiinymy perelomamy [Classical and modern means of physical therapy of military with compression fractures]. *Terapiia ta reabilitatsiia v nauksi i klinichnii praktysi: suchasni vyklyky, shliakhy vyrishennia – Therapy and rehabilitation in science and clinical practice: modern challenges, ways of solving*. (pp. 32–54). Zaporizhzhia: NU "Zaporizka politekhnika". URL: <https://eir.zp.edu.ua/server/api/core/bitstreams/8664ada7-214d-4dec-8479-d02a78c6d655/content> [in Ukrainian].
- Kovalova O., Burka O., Shuba L., Kovaleva A., Yanitskaya K. (2023). Comprehensive rehabilitation program for persons with post-concussion syndrome. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 41–47. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-41>.

Стаття надійшла до редакції 20.08.2025

Стаття прийнята до друку 21.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Бурка О.М. – ідея, дизайн дослідження, написання статті, розрахунок показників, підготовка до друку;

Ковальова А.А. – збір джерел за ключовими словами, коректування статті;

Корж Н.Л. – анотації, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами:

kovaleva_alusik@ukr.net

УДК 616.718-007.5-08

Юрій ВИХЛЯЄВ

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056 (Vukh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

SCOPUS: 59218895200

Владислав СЛОБОДЯН

аспірант кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський просп., 37, м. Київ, Україна, 03056 (slobodyanvg@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-8135-6029

Бібліографічний опис статті: Вихляєв Ю., Слободян В. (2025). Персоніфікований підхід до консервативного лікування плоскостопості у дорослих (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 87–95, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-87>

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПЛОСКОСТОПОСТІ У ДОРОСЛИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Плоскостопість дорослих є складною прогресуючою деформацією з поширеністю 15,6% серед загальної популяції. Гетерогенність клінічних проявів створює потребу в індивідуалізованому підході до лікування, оскільки пацієнти з однаковою структурною деформацією демонструють різні симптоматику та відповідь на терапевтичні втручання. У сфері лікування плоскостопості персоналізовані інструменти практично відсутні.

Мета дослідження – систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних щодо консервативних методів лікування плоскостопості в дорослих з особливим акцентом на можливості персоналізованих терапевтичних підходів.

Матеріал і методи. Проведено аналіз наукової літератури з використанням міжнародних баз даних медичних публікацій. Пошук здійснювався за ключовими словами, що стосуються консервативного лікування плоскостопості в дорослих, персоналізованих підходів до терапії та мультимодальних стратегій лікування.

Результати дослідження. Встановлено, що мультимодальна терапія плоскостопості базується на розумінні багатofакторної природи патології та створює синергетичний ефект через одночасне адресування різних патофізіологічних механізмів. Найефективнішою комбінацією визначено зміцнення заднього великогомілкового м'яза в поєднанні з розтягуванням клубово-поперекового м'яза та вправами для стопи (ВР: 3,32, 95% ДІ: 1,78, 4,89). Виявлено три типи синергетичної взаємодії: біомеханічну, нейрофізіологічну та тканинну синергію. Консервативна терапія ефективно зменшує біль і покращує функцію, але не змінює базової структурної деформації стопи. Ідентифіковано критичні прогалини, що перешкоджають розвитку персоналізованого лікування: відсутність прогностичних біомаркерів, методологічні обмеження досліджень, не стандартизовані діагностичні критерії та обмежене використання біомеханічних інструментів у клінічній практиці.

Висновки. Мультимодальна терапія плоскостопості демонструє суттєві переваги над ізольованими втручаннями завдяки синергетичному ефекту одночасного впливу на різні патофізіологічні механізми. Доказова база для персоналізованих терапевтичних стратегій залишається критично недостатньою через відсутність прогностичних біомаркерів, валідованих методів стратифікації пацієнтів і науково обґрунтованих критеріїв вибору оптимальних терапевтичних втручань. Сучасні технологічні можливості створюють передумови для персоналізації лікування плоскостопості, проте їх клінічна інтеграція залишається обмеженою через недостатню валідацію ефективності та відсутність стандартизованих протоколів застосування.

Ключові слова: плоскостопість, консервативне лікування, персоналізована медицина, мультимодальна терапія, ортопедичні засоби, фізичні вправи, реабілітація.

Yurii VYKHLIAIEV

Doctor of Pedagogic Sciences, Professor, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (Vykh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

SCOPUS: 59218895200

Vladyslav SLOBODIAN

Postgraduate Student at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (slobodyanvg@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-8135-6029

To cite this article: Vykhliaiev Yu., Slobodyan V. (2025). Personifikovanyi pidkhid do konservatyvnoho likuvannia ploskostoposti u doroslykh (ohliad literatury) [Personalized approach to conservative treatment of flat feet in adults (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 87–95, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-87>

PERSONALISED APPROACH TO CONSERVATIVE TREATMENT OF FLAT FEET IN ADULTS (LITERATURE REVIEW)

Actuality. Adult flatfoot is a complex progressive deformity with a prevalence of 15.6% in the general population. The heterogeneity of clinical manifestations creates a need for an individualised approach to treatment, as patients with the same structural deformity demonstrate different symptoms and response to therapeutic interventions. In the field of flatfoot treatment, personalised tools are practically non-existent.

The purpose of the study is to systematise and critically analyse current scientific data on conservative methods of treating flat feet in adults with a special focus on the possibility of personalised therapeutic approaches.

Material and methods. The scientific literature was analysed using international databases of medical publications. The search was carried out using keywords related to conservative treatment of flat feet in adults, personalised approaches to therapy and multimodal treatment strategies.

Research results. It has been established that multimodal therapy of flat feet is based on an understanding of the multifactorial nature of the pathology and creates a synergistic effect through the simultaneous addressing of various pathophysiological mechanisms. Strengthening the posterior tibialis muscle in combination with stretching the iliolumbar muscle and foot exercises was found to be the most effective combination (RR: 3.32, 95% CI: 1.78, 4.89). Three types of synergistic interaction were identified: biomechanical, neurophysiological and tissue synergy. Conservative therapy effectively reduces pain and improves function, but does not change the underlying structural deformity of the foot. Critical gaps that impede the development of personalised treatment have been identified: lack of prognostic biomarkers, methodological limitations of studies, non-standardised diagnostic criteria and limited use of biomechanical tools in clinical practice.

Conclusions. Multimodal therapy for flat feet demonstrates significant advantages over isolated interventions due to the synergistic effect of simultaneously affecting different pathophysiological mechanisms. The evidence base for personalised therapeutic strategies remains critically insufficient due to the lack of predictive biomarkers, validated patient stratification methods and scientifically based criteria for selecting optimal therapeutic interventions. Modern technological capabilities create the prerequisites for personalising the treatment of flat feet, but their clinical integration remains limited due to insufficient validation of efficacy and the lack of standardised application protocols.

Key words: flat feet, conservative treatment, personalised medicine, multimodal therapy, orthopaedic devices, exercise, rehabilitation.

Вступ. Актуальність. Плоскостопість дорослих є складною прогресуючою деформацією з поширеністю 15,6% серед загальної популяції дорослих (Salinas-Torres, Salinas-Torres, Carranza-García, Herrera-Orozco, Tristán-Rodríguez, 2023). Ця патологія, тепер класифікована як Progressive Collapsing Foot Deformity (PCFD) (Myerson, Thordarson, Johnson, Hintermann, Sangeorzan, Deland, Schon, Ellis, de Cesar Netto, 2020), суттєво впливає на функціональні можливості і якість життя пацієнтів, особливо в контексті супутніх деформацій та системних порушень.

Консервативне лікування залишається терапією першої лінії для більшості пацієнтів, особливо на

ранніх стадіях захворювання, демонструючи ефективність у 83–87,5% випадків із задоволеністю пацієнтів від 60,6 до 89% (Apollo Medicine, 2020). Сучасні підходи передбачають широкий спектр втручань: від ортопедичних засобів до мультимодальних програм, що поєднують вправи, мануальну терапію та фізіотерапевтичні методи.

Гетерогенність клінічних проявів плоскостопості створює очевидну потребу в індивідуалізованому підході до лікування. Пацієнти з однаковою структурною деформацією можуть демонструвати різні симптоматику та відповідь на ідентичні терапевтичні втручання. Мережевий метааналіз (Hoang, Chen, Chou,

2021) підтвердив, що активні втручання (вправи) перевершують пасивні методи (ортези) у зменшенні болю, що вказує на необхідність переосмислення традиційних підходів до лікування. Проте, на відміну від інших галузей медицини, де персоналізовані підходи активно розвиваються, у сфері лікування плоскостопості такі інструменти практично відсутні.

Мета дослідження – систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних щодо консервативних методів лікування плоскостопості в дорослих з особливим акцентом на можливості персоналізованих терапевтичних підходів.

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз наукової літератури з використанням міжнародних баз даних медичних публікацій. Пошук здійснювався за ключовими словами, що стосуються консервативного лікування плоскостопості в дорослих, персоналізованих підходів до терапії та мультимодальних стратегій лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Мультимодальна терапія плоскостопості базується на розумінні багатофакторної природи цієї патології, де різні терапевтичні втручання можуть адресувати окремі патофізіологічні механізми, створюючи синергетичний ефект. На відміну від монотерапії, комбіновані підходи дають змогу одночасно коригувати структурні деформації, м'язову дисфункцію, біомеханічні порушення та больовий синдром.

Плоскостопість має каскад взаємопов'язаних порушень: м'язову слабкість, зв'язкову недостатність, змінену кінематику ходи та компенсаторні адаптації. Біомеханічні дослідження підтверджують, що задній великогомілковий м'яз не може самостійно підтримувати медіальне склепіння стопи (Watanabe, Kitaoka, Fujii, Crevoisier, Berglund, Zhao, Kaufman, An, 2013), що обґрунтовує необхідність мультимодального підходу.

Метааналіз ідентифікував найбільш ефективну комбінацію терапевтичних втручань: зміцнення заднього великогомілкового м'яза (РТТ) в поєднанні з розтягуванням клубово-поперекового м'яза та вправами для стопи (BP: 3,32, 95% ДІ: 1,78, 4,89) (Jia, Sai, Zhang, 2024). Ця комбінація демонструє принцип регіонального балансу, де:

- зміцнення РТТ відновлює локальну стабільність медіального склепіння;
- розтягування клубово-поперекового м'яза корегує проксимальні компенсаторні патерни;
- вправи забезпечують загальне покращення функції стопи.

Дослідження підтверджують переваги комбінованого підходу в лікуванні плоскостопості. Поєднання

спеціалізованих вправ для стопи з індивідуальними устілками протягом 6 тижнів дало кращі результати, ніж застосування лише устілок: пацієнти відзначили зменшення болю ($p = 0,002$), покращення функції нижніх кінцівок ($p = 0,03$) і ефективніший перерозподіл навантаження (Elsayed, Alotaibi, Shaheen, Farouk, Farrag, 2023). В іншому дослідженні також комбінований підхід забезпечив вищу ефективність щодо покращення положення стопи, розподілу тиску та динамічної рівноваги, тоді як устілки окремо впливали переважно на статичну стабільність і зменшення пікового тиску (Kirmizi, Sengul, Akcali, Angin, 2024).

Також варто звернути увагу на м'язи стабілізатори таза. Додавання зміцнення m. gluteus medius до комплексу вправ для стопи за 8 тижнів дало кращу підтримку поздовжнього склепіння, ніж самі лише вправи для стопи (Engkananuwat, Kanlayanaphotporn, 2023). Одночасна корекція на обох рівнях має механізм синергії, запобігає розвитку нових компенсаторних патернів та забезпечує стійкі результати.

Критерії адаптації терапевтичної стратегії базуються на динаміці показників протягом лікування. Відсутність покращення впродовж чотирьох-шести тижнів може вказувати на необхідність модифікації підходу або зміни акцентів у терапії. Цей часовий проміжок підтверджується клінічними дослідженнями: метааналіз показав, що більшість досліджень стосуються 8–12 тижнів терапії, при цьому лише невелика частина – 4–6 тижнів (Jia, Sai, Zhang, 2024). Розвиток побічних ефектів, ускладнень, зміна індивідуальних потреб або життєвих обставин пацієнта також може потребувати адаптації довгострокової стратегії лікування.

Успішна мультимодальна терапія базується на п'яти ключових принципах:

- 1) механістичний підхід – кожен компонент терапевтичної програми повинен адресувати специфічний патофізіологічний механізм плоскостопості;
- 2) персоналізація – вимагає індивідуального вибору та ранжування компонентів на підставі основних порушень у конкретного пацієнта;
- 3) координація – забезпечує синхронізацію різних втручань для максимізації синергетичних ефектів та мінімізації протиріч;
- 4) адаптивність – передбачає готовність до модифікації терапевтичної стратегії залежно від індивідуальної відповіді пацієнта;
- 5) довгостроковість – передбачає планування підтримуючої терапії для збереження досягнутих результатів.

Ці принципи узгоджуються із сучасними підходами в реабілітаційній медицині. Досвід нейрореа-

білітації підтверджує, що найефективніші програми поєднують персоналізацію з мультидисциплінарною координацією та довгостроковим плануванням (Moldavska, Oprya, & Yermuraki, 2025), що підкреслює універсальність цих принципів для різних патологій опорно-рухового апарату.

Аналіз механізмів дії різних втручань виявляє три типи синергетичної взаємодії, що пояснюють переваги мультимодальних підходів. Біомеханічна синергія виникає через те, що різні втручання впливають на різні ланки біомеханічного ланцюга: ортези забезпечують пасивну корекцію, вправи створюють активну стабілізацію, а мануальні техніки відновлюють рухливість суглобових структур.

Потрібно вказати на практичні спроби застосувати синергічні підходи в розробці тренажерів для реабілітації внутрішнього подовжного зводу стопи із залученням терапевтичних вправ, масажу, вібростимулювання, електростимулювання й електрофорезу одночасно (Вихляєв, 2006). Запропонований автором пристрій надав можливість пацієнту виконувати вправу котіння валика, тобто повертально-поступальні рухи кінцівки з різною амплітудою, та одночасно одержувати масаж і вібромасаж, електростимуляційний вплив як на кістково-м'язові структури стопи, так і на основні м'язові групи гомілки, що утримують аркоподібні зводи стопи, зокрема задній великогомілковий (*tibialis posterior*) і довгий малогомілковий м'язи (*peroneus longus*), і при цьому одержувати електрофорез стопи з введенням лікарняних препаратів. На жаль, серійне виробництво «пристрою для зміцнення склепіння стопи» не було налагоджено і він залишився непомітним європейській спільноті терапевтів. Також були розроблені інші пристрої для корекції деформацій стоп і стимулювання рефлексогенних зон (Вихляєв, 2018; Худецький, Вихляєв, 2018), що використали симульовану дію на м'язово-суглобні структури стопи.

Нейрофізіологічна синергія реалізується через стимуляцію різних аспектів нервової системи: пропріоцептивне перенавчання покращує сенсомоторний контроль, ортези та тейпування забезпечують постійну сенсорну стимуляцію, а електростимулювання здійснює цілеспрямовану нейромодуляцію.

Важливість корекції порушень моторного контролю підтверджується дослідженнями в суміжних областях ортопедії. Зокрема, у пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу комбінація ударно-хвильової терапії з програмою релаксаційних вправ за методом К. Левіта значно покращила моторні стереотипи та зменшила міотонічну реакцію м'язів попереково-тазової зони (Kolesnichenko, Holka, Hresko,

Burlaka, Vesnin, Vvedensky, Vvedensky, 2025). Аналогічні принципи нейрофізіологічної корекції можуть бути адаптовані для оптимізації моторних патернів у разі плоскостопості, особливо враховуючи взаємозв'язок між порушеннями кінематики стопи та компенсаторними змінами на рівні гомілки й таза.

Тканинна синергія проявляється в комплексному впливі на різні типи тканин: м'язово-фасціальну систему (вправи, масаж), кістково-суглобову систему (ортези, мобілізація), нервову систему (електростимулювання, пропріоцептивне тренування), біохімічні особливості складу тканин (Galkin, Savchenko, Nikitina, Dugan, 2013; Galkin, Besarab, Lutsenko, 2017). Перспективним напрямом може бути метаболічна підтримка шляхом застосування спеціалізованих дієтичних добавок. Дослідження показують, що добавки на основі гліцину можуть покращувати остеогенез, метаболізм кісткової тканини та сприяти детоксикації організму (Volodina, Korotkevich, Romaniuk, Galkin, Kolybo, Komisarenko, 2024), що теоретично може підсилювати ефекти механічних втручань на тканинному рівні.

Важливою знахідкою сучасних досліджень є обмеження структурної корекції в разі консервативного лікування. Жодні терапевтичні втручання не показали значущого впливу на висоту склепіння (Hoang, Chen, Chou, 2021). Це вказує на те, що консервативна терапія може ефективно зменшувати біль і покращувати функцію, але не змінює базової структурної деформації стопи.

Обмежені можливості структурної корекції можуть пояснюватися складністю процесів репаративного остеогенезу в дорослих. Репаративний остеогенез являє собою поетапний механізм відновлення кісткової тканини, що передбачає ендохондральну осифікацію та ремоделювання (Sukhonos, Korenkov, Sukhodub, 2024). У дорослих пацієнтів ці процеси значно уповільнені порівняно з дітьми, що може пояснювати, чому консервативне лікування плоскостопості ефективно впливає на функціональні параметри, але практично не змінює морфологічних характеристик кісткових структур стопи.

Наші результати значно розширюють висновки попередніх систематичних оглядів, особливо щодо ролі мультимодальних підходів.

Попри визнання важливості персоналізованого підходу та гетерогенності клінічних проявів плоскостопості, доказова база для персоналізованих терапевтичних стратегій залишається недостатньою. Клініцисти стикаються з пацієнтами, які демонструють різну відповідь на ідентичні втручання, проте науковій літературі бракує обґрунтованих критеріїв для персоналізації.

Переконливі докази необхідності персоналізованого підходу походять з епідеміологічних досліджень супутніх деформацій. Жінки з плоскостопістю демонструють значно нижчу силу м'язів тазового дна та вищу частоту дисфункцій (Toprak Celenay, Yardimci, Altay, 2024), що розширює розуміння плоскостопості до системного порушення кінематики нижніх кінцівок і таза. Наявність плоскостопості негативно впливає на результати хірургічної корекції hallux valgus (Tay, Goh, Thever, Yeo, Koo, 2022) і підвищує ризик рецидиву вальгусної деформації (Heyes, Vosoughi, Weigelt, Mason, Molloy, 2020). Порушення остеогенезу та метаболізму також ускладнюють пошук причин розладів кістково-м'язових структур (Volodina, Korotkevich, Romanyuk, Galkin, Kolybo, Komisarenko, 2023).

Ці дані свідчать про необхідність комплексного підходу до лікування, проте конкретні алгоритми не розроблені. Розбіжність між структурними та клінічними проявами вказує на важливість факторів, які наразі не ідентифіковані або не враховуються в терапевтичному плануванні.

Біомеханічна різноманітність плоскостопості створює передумови для персоналізації. У різних пацієнтів спостерігаються варіабельні патерни компенсаторних адаптацій, що впливають на кінематику ходи, розподіл навантажень і м'язову активацію. Ефективність різних терапевтичних втручань повинна залежати від індивідуальних біомеханічних характеристик, проте апробовані методи для такої оцінки відсутні. Більшість досліджень використовували усереднені вибірки без стратифікації за клінічними особливостями, що створює бар'єр для побудови персоналізованих стратегій (Oerlemans, Peeters, Munnik-Hagewoud, Nijholt, Witlox, Verheyen, 2023).

Аналіз наукової літератури виявляє кілька критичних прогалин, які перешкоджають розвитку персоналізованого лікування плоскостопості. Відсутність прогностичних біомаркерів є однією з найбільших прогалин. На відміну від інших галузей медицини, де генетичні, біохімічні або візуалізаційні біомаркери використовуються для персоналізації лікування, у разі плоскостопості такі інструменти практично не розроблені. Не зрозуміло, які саме клінічні, біомеханічні або лабораторні параметри можуть передбачати успішність різних терапевтичних втручань.

Методологічні обмеження чинних досліджень також створюють серйозні перешкоди. Більшість РКД включали 20–60 пацієнтів і тривали декілька тижнів. Розмір вибірки коливався від 8 до 80 осіб (у середньому ~35), причому лише одне дослід-

ження мало адекватну рандомізацію (Herchenröder, Wilfling, Steinhäuser, 2021). Для дорослих було проведено всього 5 досліджень (4 РКД і 1 проспективне) із сумарно кількома сотнями пацієнтів (Oerlemans, Peeters, Munnik-Hagewoud, Nijholt, Witlox, Verheyen, 2023). Недостатність вибірок означає низьку статистичну потужність, через що реальні відмінності між підгрупами можуть не проявитися. Практично жодне дослідження не стратифікувало учасників за типом плоскостопості (гнучке vs. ригідне, з гіpermобільністю vs. з нормою) – усіх аналізували разом. Це «розмиває» результати: якщо метод допомагає одній підгрупі і не допомагає іншій, сукупний ефект виявляється середнім. Майбутні дослідження мають включати більші вибірки та попередню стратифікацію пацієнтів за релевантними ознаками.

Стандартизація діагностичних критеріїв залишається нерозв'язаною проблемою. Відсутність універсально прийнятих критеріїв діагностики та класифікації плоскостопості ускладнює порівняння результатів досліджень і розробку алгоритмів персоналізації. В одному метааналізі зазначено, що навіть за використання однакових приладів (наприклад, силових платформ або 3D motion capture) дослідження значно відрізняються за протоколами вимірювання (Desmyttere, Fieuws, Desloovere, 2021). Різні дослідження використовують різні методи діагностики, що робить неможливим метааналіз та синтез даних для виявлення предикторів відповіді на лікування.

Попри доступність сучасних технологічних засобів для аналізу біомеханіки стопи (електроміографії, тривимірної плантографії, оптичного аналізу ходи тощо), вони рідко використовуються в клінічній практиці під час прийняття рішень щодо втручання. Більшість досліджень, присвячених використанню біомеханічних інструментів, зосереджені на оцінці, а не на прогнозуванні ефективності терапії. Сучасні біомеханічні системи здебільшого застосовуються для постфактум аналізу, але майже не інтегруються в процес прийняття клінічних рішень (Bishop, Thewlis, Hillier, 2017).

Тривимірне сканування стопи та комп'ютерне моделювання дають змогу виготовляти індивідуалізовані устілки з урахуванням анатомічних особливостей пацієнта. Устілки, надруковані на 3D-принтері, забезпечують краще зменшення болю та вищу задоволеність лікуванням упродовж 4 тижнів порівняно зі стандартними виробами (Bari, Ahmed, Farhan, Al-Shenqiti, Zafar, 2025). Це пов'язано з точним відтворенням рельєфу стопи, посиленою підтримкою склепіння та кращим розподілом тиску.

Дослідження демонструють потенціал технологій штучного інтелекту для аналізу складних взаємозв'язків між різними аспектами патології стопи. Використання *deep learning* для аналізу рентгенографічних зображень дало можливість виявити кореляції, які могли б залишитися непоміченими під час традиційного аналізу (Choi, Lee, Ahn, Kim, Kang, Kim, 2025). Проте це дослідження стосувалося лише діагностичних аспектів, а не терапевтичного планування.

Серед потенційно корисних технологій – електроміографія (EMG) у режимі біозворотного зв'язку для навчання пацієнтів правильно активувати м'язи стопи (деякі дослідження показали, що вправи з EMG-біофідбеком є ефективнішими) (Jia, Sai, Zhang, 2024). Також розглядається використання розумних устілок із сенсорами, що в реальному часі відстежують тиск і дають сигнал пацієнту чи лікарю про неправильну ходу або потребу змінити навантаження. У сфері матеріалів цікавим є впровадження ауксетичних структур в устілках (матеріал, що розширюється попереково в разі стискання) – вони краще амортизують і розподіляють навантаження (Simarmata, Martawidjaja, Harito, Tobing, 2025). Нарешті, розвиток телемедицини та мобільних застосунків дає змогу проводити дистанційний моніторинг виконання вправ і прогресу пацієнта, а також коригувати програму лікування на основі даних, що пацієнт вводить сам (больові оцінки, фото стоп, відео виконання вправ). Ці діджитал-інструменти вписуються в концепцію персоналізації, адже дають зворотний зв'язок і адаптують лікування до конкретної людини навіть поза клінікою.

Психологічні наслідки для пацієнтів також заслуговують на увагу. Неуспішні спроби лікування можуть знижувати довіру пацієнтів до медичної допомоги та їх мотивацію до дотримання терапевтичних рекомендацій. Відсутність чітких критеріїв для вибору лікування також ускладнює процес інформованої згоди та може призводити до нереалістичних очікувань від терапії.

На основі аналізу чинних прогалин можна визначити кілька пріоритетних напрямів для майбутніх досліджень персоналізованого лікування плоскостопості.

Розробка та валідація прогностичних моделей повинна стати першочерговим завданням. Такі моделі мають передбачати комплексну оцінку клінічних, біомеханічних, рентгенологічних і, можливо, генетичних факторів для прогнозування відповіді на різні терапевтичні втручання. Використання сучасних методів машинного навчання сприятиме

виявленню складних патернів взаємодій між різними факторами.

Стратифікаційні дослідження необхідні для ідентифікації клінічно значущих підтипів плоскостопості, які можуть потребувати різних терапевтичних підходів. Такі дослідження повинні містити детальний аналіз етіологічних факторів, біомеханічних характеристик, патернів супутніх деформацій та функціональних порушень для створення клінічно релевантної таксономії.

Біомаркерні дослідження мають на меті ідентифікувати лабораторні, візуалізаційні або функціональні маркери, які корелюють з ефективністю конкретних терапевтичних втручань. Це може передбачати аналіз маркерів запалення, метаболізму сполучної тканини, нейром'язової функції або генетичних поліморфізмів.

Технологічні дослідження повинні фокусуватися на розробці та валідації цифрових інструментів для оцінки індивідуальних характеристик пацієнтів та підбору оптимальних терапевтичних стратегій. Це стосується розробки алгоритмів штучного інтелекту, систем підтримки прийняття клінічних рішень та інтегрованих платформ для моніторингу результатів лікування.

Реалістична стратегія впровадження має поетапний підхід. Перший етап (1–2 роки) передбачає стандартизацію базових підходів: уніфіковані діагностичні критерії, скринінг супутніх деформацій та застосування комбінації «короткі вправи для стопи + індивідуалізовані ортези» як терапії першої лінії. Другий етап (3–5 років) стосується впровадження мультимодальних протоколів, навчання медичних працівників розширених технік і створення регіональних центрів біомеханічної діагностики. Третій етап (понад 5 років) передбачає впровадження персоналізованих технологічних рішень: ІІІ-системи для підбору терапії, 3D-друк устілок, телемедичний моніторинг і програми персоналізованої медицини на основі біомаркерів.

Успішність стратегії впровадження може оцінюватися через зменшення варіабельності результатів лікування між різними клініками, підвищення загальної задоволеності пацієнтів терапією, скорочення середнього часу до досягнення клінічно значущого поліпшення та зменшення кількості невдалих терапевтичних спроб, що потребують зміни стратегії лікування.

Висновки. 1. Мультимодальна терапія плоскостопості, що базується на одночасному адресуванні різних патофізіологічних механізмів через біомеханічну, нейрофізіологічну та тканинну синергію, демонструє суттєві переваги над

ізолюваними втручаннями. Найефективніша комбінація передбачає зміцнення заднього великогомілкового м'язу, розтягування клубово-поперекового м'язу та вправи для відновлення стопи та гомілки, при цьому консервативна терапія ефективно зменшує біль і покращує функцію без зміни базової структурної деформації стопи.

2. Попри гетерогенність клінічних проявів плоскостопості й очевидну потребу в індивідуалізованому підході до лікування, доказова база для персоналізованих терапевтичних стратегій залишається критично недостатньою. Відсутні прогностичні біомаркери, валідовані методи стратифікації

пацієнтів та науково обґрунтовані критерії вибору оптимальних терапевтичних втручань залежно від індивідуальних характеристик пацієнтів.

3. Сучасні технологічні можливості, включно з тривимірним скануванням стопи, системами штучного інтелекту, електроміографією з біозворотним зв'язком і телемедициними платформами, створюють передумови для персоналізації лікування плоскостопості, проте їх клінічна інтеграція залишається обмеженою через недостатню валідацію ефективності та відсутність стандартизованих протоколів застосування в рутинній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

- Kirmizi M., Sengul Y. S., Akcali O., Angin S. Effects of foot exercises and customized arch support insoles on foot posture, plantar force distribution, and balance in people with flexible flatfoot: A randomized controlled trial. *Gait & Posture*. 2024. Vol. 113. P. 106–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2024.05.030>.
- Jia Y., Sai X., Zhang E. Comparing the efficacy of exercise therapy on adult flexible flatfoot individuals through a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14 (1). 21186. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72149-w>.
- Herchenröder M., Wilfling D., Steinhäuser J. Evidence for foot orthoses for adults with flatfoot: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2021. Vol. 14 (1). P. 57. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00499-z>.
- Heyes G. J., Vosoughi A. R., Weigelt L., Mason L., Molloy A. Pes Planus Deformity and Its Association with Hallux Valgus Recurrence Following Scarf Osteotomy. *Foot & Ankle International*. 2020. Vol. 41 (10). P. 1212–1218. DOI: <https://doi.org/10.1177/1071100720937645>.
- Choi Y. H., Lee S. W., Ahn J. H., Kim G. J., Kang M. H., Kim Y. C. Hallux valgus and pes planus: Correlation analysis using deep learning-assisted radiographic angle measurements. *Foot and Ankle Surgery*. 2025. Vol. 31 (2). P. 170–176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2024.09.003>.
- Tay A. Y. W., Goh G. S., Thever Y., Yeo N. E. M., Koo K. Impact of pes planus on clinical outcomes of hallux valgus surgery. *Foot and Ankle Surgery*. 2022. Vol. 28 (3). P. 331–337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2021.04.004>.
- Toprak Celenay S., Yardimci F. B., Altay H. Pelvic floor muscle strength and dysfunctions in women with pes planus: A case-control study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2024. Vol. 39. P. 38–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.02.024>.
- Aenumulapalli A., Kulkarni M. M., Gandotra A. R. Prevalence of flexible flat foot in adults: A cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11 (6). AC17–AC20. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25022.10018>.
- Pita-Fernandez S. et al. Flat foot in a random population and its impact on quality of life and functionality. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11 (4). LC22–LC27. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25383.9968>.
- Вихляев Ю. М. Корекція функціонального стану студентів технічними засобами : монографія. Київ : НТУУ «КПІ», 2006. 308 с.
- Худецький І. Ю., Вихляев Ю. М. Апарат коригувальної дії на зводи стопи та стимулювання рефлексогенних зон. Опубл. 10.05.2018. *Бюл.* № 9.
- Вихляев Ю. М. Пристрій-дошка для корекції деформацій стоп та стимулювання рефлексогенних зон. Опубл. 10.05.2018. *Бюл.* № 9.
- Volodina T. T. et al. Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 2017. Vol. 13 (6). P. 39–50. DOI: <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>.
- Galkin O. Yu., Besarab A. B., Lutsenko T. N. Characteristics of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG antibodies specific to Chlamydia trachomatis heat shock protein (HSP-60). *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2017. Vol. 89 (1). P. 22–30. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.01.022>.
- Galkin O. Yu., Savchenko A. A., Nikitina K. I., Dugan O. M. Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2013. Vol. 85 (5). P. 81–87. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj85.05.081>.
- Salinas-Torres V. M. et al. Prevalence and Clinical Factors Associated with Pes Planus Among Children and Adults. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2023. Vol. 62 (5). P. 899–903. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2023.05.007>.
- Myerson M. S. et al. Classification and Nomenclature: Progressive Collapsing Foot Deformity. *Foot & Ankle International*. 2020. Vol. 41 (10). P. 1271–1276. DOI: <https://doi.org/10.1177/1071100720950722>.
- Hoang N. T., Chen S., Chou L. W. The Impact of Foot Orthoses and Exercises on Pain and Navicular Drop for Adult Flatfoot: A Network Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18 (15). 8063. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18158063>.
- Apollo Medicine. Nonsurgical treatment of adult acquired flatfoot is effective: A systematic review. *Apollo Medicine*. 2020. Vol. 17 (2). P. 66–71. DOI: https://doi.org/10.4103/am.am_15_20.
- Watanabe K. et al. Posterior tibial tendon dysfunction and flatfoot: analysis with simulated walking. *Gait & Posture*. 2013. Vol. 37 (2). P. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.015>.

- Oerlemans L. N. T. et al. Foot orthoses for flexible flatfoot: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2023. Vol. 24 (1). P. 16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-06044-8>.
- Bishop C., Thewlis D., Hillier S. Custom foot orthoses for adults with flexible pes planus: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2017. Vol. 10. P. 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0234-y>.
- Desmyttere G., Fieuws S., Desloovere K. Do gait analysis outcomes correlate with patient-reported outcomes in adult flatfoot? *Gait & Posture*. 2021. Vol. 85. P. 157–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.01.013>.
- Elsayed W. et al. The combined effect of short foot exercises and orthosis in symptomatic flexible flatfoot: a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2023. Vol. 59 (3). P. 396–405. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.23.07846-2>.
- Engkananuwat P., Kanlayanaphotporn R. Gluteus medius muscle strengthening exercise effects on medial longitudinal arch height. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2023. Vol. 19 (1). P. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.12965/jer.2244572.286>.
- Bari A. Z. et al. Comparing Prefabricated and 3D-Printed Foot Orthoses. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2025. Vol. 104 (4). P. 298–304. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002585>.
- Simarmata T. P. et al. Three-Dimensional Printed Auxetic Insole Orthotics. *Designs*. 2025. Vol. 9 (1). P. 15. DOI: <https://doi.org/10.3390/designs9010015>.
- Kolesnichenko V. et al. Alteration in motor control in patients with low back pain. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Vol. 33 (1 (52)). P. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>.
- Sukhonos O., Korenkov O., Sukhodub L. A modern view on reparative osteogenesis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024. Vol. 12 (3). P. 476–491. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):476-491](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):476-491).
- Moldavska Kh. O., Oprya Ye. V., Yermuraki P. P. Neurorehabilitation in the face of modern challenges. *The Odesa Medical Journal*. 2025. Vol. 1. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-12>.
- Volodina T., Korotkevich N., Romaniuk S. et al. Implementation of Dietary Supplements... *Science and Innovation*. 2024. Vol. 13 (6). P. 39–50. DOI: <https://doi.org/10.15407/scine13.06.039>.

REFERENCES

- Kirmizi, M., Sengul, Y. S., Akcali, O., & Angin, S. (2024). Effects of foot exercises and customized arch support insoles on foot posture, plantar force distribution, and balance in people with flexible flatfoot: A randomized controlled trial. *Gait & posture*, 113, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2024.05.030>.
- Jia, Y., Sai, X., & Zhang, E. (2024). Comparing the efficacy of exercise therapy on adult flexible flatfoot individuals through a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, 14 (1), 21186. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72149-w>.
- Herchenröder, M., Wilfling, D., & Steinhäuser, J. (2021). Evidence for foot orthoses for adults with flatfoot: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*, 14 (1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00499-z>.
- Heyes, G.J., Vosoughi, A.R., Weigelt, L., Mason, L., & Molloy, A. (2020). Pes Planus Deformity and Its Association With Hallux Valgus Recurrence Following Scarf Osteotomy. *Foot & ankle international*, 41 (10), 1212–1218. <https://doi.org/10.1177/1071100720937645>.
- Choi, Y.H., Lee, S.W., Ahn, J.H., Kim, G.J., Kang, M.H., & Kim, Y.C. (2025). Hallux valgus and pes planus: Correlation analysis using deep learning-assisted radiographic angle measurements. *Foot and ankle surgery: official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, 31 (2), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2024.09.003>.
- Tay, A.Y.W., Goh, G.S., Thever, Y., Yeo, N.E.M., & Koo, K. (2022). Impact of pes planus on clinical outcomes of hallux valgus surgery. *Foot and ankle surgery: official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, 28 (3), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2021.04.004>.
- Toprak Celenay, S., Yardimci, F.B., & Altay, H. (2024). Pelvic floor muscle strength and dysfunctions in women with pes planus: A case-control study. *Journal of bodywork and movement therapies*, 39, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.02.024>.
- Aenumulapalli, A., Kulkarni, M.M., & Gandotra, A.R. (2017). Prevalence of flexible flat foot in adults: A cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11 (6), AC17-AC20. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25022.10018>.
- Pita-Fernandez, S., Gonzalez-Martin, C., Alonso-Tajes, F., Seoane-Pillado, T., Pertega-Diaz, S., Perez-Garcia, S., Corvinos-Martin, L., & Balboa-Barreiro, V. (2017). Flat foot in a random population and its impact on quality of life and functionality. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11 (4), LC22–LC27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25383.9968>.
- Vykhliaiev, Y.M. (2006). *Korektsiia funktsionalnoho stanu studentiv tekhnichnykh zasobamy* [Correction of the functional state of students using technical means]. NTUU “KPI”. 308 p. [in Ukrainian].
- Khudetskyi, I.Y., & Vykhliaiev, Y.M. (2018). Aparat koryhuvalnoi dii na zvody stopy ta stymuliuivannia refleksogennykh zon [Corrective device for foot arches and stimulation of reflexogenic zones]. Bulletin No. 9 [in Ukrainian].
- Vykhliaiev, Y.M. (2018). *Prystrii-doshka dlia korektsii deformatsii stop ta stymuliuivannia refleksogennykh zon* [Board device for correcting foot deformities and stimulating reflexogenic zones]. Bulletin No. 9 [in Ukrainian].
- Volodina, T.T., Korotkevich, N.V., Romanyuk, S.I., Galkin, O.Y., Kolybo, D.V., Komisarenko, S.V. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*, 13 (6), 39–50. <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>.
- Galkin, O.Yu., Besarab, A.B., & Lutsenko, T.N. (2017). Characteristics of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG antibodies specific to Chlamydia trachomatis heat shock protein (HSP-60). *The Ukrainian Biochemical Journal*, 89 (1), 22–30. <https://doi.org/10.15407/ubj89.01.022>.
- Galkin, O.Yu., Savchenko, A.A., Nikitina, K.I., Dugan, O.M. (2013). Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 85 (5), 81–87. <https://doi.org/10.15407/ubj85.05.081>.
- Salinas-Torres, V.M., Salinas-Torres, R.A., Carranza-García, L.E., Herrera-Orozco, J., & Tristán-Rodríguez, J.L. (2023). Prevalence and Clinical Factors Associated With Pes Planus Among Children and Adults: A Population-Based Synthesis and Systematic

Review. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 62 (5), 899–903. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2023.05.007>.

Myerson, M.S., Thordarson, D.B., Johnson, J.E., Hintermann, B., Sangeorzan, B.J., Deland, J.T., Schon, L.C., Ellis, S.J., & de Cesar Netto, C. (2020). Classification and Nomenclature: Progressive Collapsing Foot Deformity. *Foot & ankle international*, 41 (10), 1271–1276. <https://doi.org/10.1177/1071100720950722>.

Hoang, N.T., Chen, S., & Chou, L.W. (2021). The Impact of Foot Orthoses and Exercises on Pain and Navicular Drop for Adult Flatfoot: A Network Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18 (15), 8063. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158063>.

Herchenröder, M., Willfling, D., & Steinhäuser, J. (2021). Evidence for foot orthoses for adults with flatfoot: a systematic review. *Journal of foot and ankle research*, 14 (1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00499-z>.

Apollo Medicine. (2020). Nonsurgical treatment of adult acquired flatfoot is effective: A systematic review. *Apollo Medicine*, 17 (2), 66–71. https://doi.org/10.4103/am.am_15_20.

Watanabe, K., Kitaoka, H.B., Fujii, T., Crevoisier, X., Berglund, L.J., Zhao, K.D., Kaufman, K.R., & An, K.N. (2013). Posterior tibial tendon dysfunction and flatfoot: analysis with simulated walking. *Gait & posture*, 37 (2), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.015>.

Oerlemans, L.N.T., Peeters, C.M.M., Munnik-Hagewoud, R., Nijholt, I.M., Witlox, A., & Verheyen, C.C.P.M. (2023). Foot orthoses for flexible flatfeet in children and adults: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24 (1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-06044-8>.

Bishop, C., Thewlis, D., & Hillier, S. (2017). Custom foot orthoses for adults with flexible pes planus: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*, 10, 55. <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0234-y>.

Desmyttere, G., Fieuws, S., & Desloovere, K. (2021). Do gait analysis outcomes correlate with patient-reported outcomes in adult flatfoot? A systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture*, 85, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.01.013>.

Elsayed, W., Alotaibi, S., Shaheen, A., Farouk, M., & Farrag, A. (2023). The combined effect of short foot exercises and orthosis in symptomatic flexible flatfoot: a randomized controlled trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 59 (3), 396–405. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.23.07846-2>.

Engkananuwat, P., & Kanlayanaphotporn, R. (2023). Gluteus medius muscle strengthening exercise effects on medial longitudinal arch height in individuals with flexible flatfoot: a randomized controlled trial. *Journal of exercise rehabilitation*, 19 (1), 57–66. <https://doi.org/10.12965/jer.2244572.286>.

Bari, A.Z., Ahmed, N., Farhan, M., Al-Shenqiti, A., & Zafar, M.S. (2025). Comparing Prefabricated and 3D-Printed Foot Orthoses for the Management of Flat Foot Condition: A Randomized Controlled Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 104 (4), 298–304. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002585>.

Simarmata, T.P., Martawidjaja, M., Harito, C., & Tobing, C.C.L. (2025). Three-Dimensional Printed Auxetic Insole Orthotics for Flat Foot Patients with Quality Function Development/Theory of Inventive Problem Solving/Analytical Hierarchy Process Methods. *Designs*, 9 (1), 15. <https://doi.org/10.3390/designs9010015>.

Kolesnichenko, V., Holka, H., Hresko, I., Burlaka, V., Vesnin, V., Vvedensky, B., & Vvedensky, D. (2025). Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33 (1 (52)), 93–102. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>.

Sukhonos, O., Korenkov, O., & Sukhodub, L. (2024). A modern view on reparative osteogenesis: main stages and their patterns. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 12 (3), 476–491. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):476-491](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):476-491).

Moldavska, Kh.O., Oprya, Ye.V., & Yermuraki, P.P. (2025). Neurorehabilitation in the face of modern challenges: Global practices and development prospects in Ukraine. *The Odesa Medical Journal*, 1. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-12>.

Volodina, T., Korotkevich, N., Romaniuk, S., Galkin, O., Kolybo, D., & Komisarenko, S. (2024). Implementation of Dietary Supplements with Effect of Decontamination and Improvement of Osteogenesis and Metabolism. *Science and Innovation*, 13 (6), 39–50. <https://doi.org/10.15407/scine.13.06.039>.

Стаття надійшла до редакції: 30.08.2025

Стаття прийнята до друку: 20.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Вихлясв Ю.М. – ідея, дизайн дослідження, корекція статті;

Слободян В.Г. – збір та аналіз літератури, написання статті.

Електронна пошта для спілкування: Vykh46@i.ua

UDC 615.233/.234:616.22/.24-008.4:615.15:658.818.2

Svitlana K Aidash

Lecturer at the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Vernadskoho str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (skaidash1704@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3210-3560

SCOPUS: 60075466800

Kateryna SOKOLOVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Vernadskoho str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (cat@dmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5022-3227

SCOPUS: 57828134200

Vladliena SLIESARCHUK

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Vernadskoho str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (Vladlenaslesarchuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8777-1243

SCOPUS: 60165676600

Tetiana POTAPOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 2 and Assessment of Functioning, Dnipro State Medical University, Vernadskoho str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (tanypotapova777@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0184-3571

SCOPUS: 57933695200

To cite this article: Kaidash S., Sokolova K., Sliesarchuk V., Potapova T. (2025). Suchasni pidkhody do farmatsevychnoi opiky pry hostromu kashli riznogo henezu: teoretychni aspekty ta praktychni rekomendatsii dlia farmatsevtiv (Ohliad literatury) [Modern approaches to pharmaceutical care for acute cough of various origins: theoretical aspects and practical recommendations (Literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 96–107, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-96>

MODERN APPROACHES TO PHARMACEUTICAL CARE FOR ACUTE COUGH OF VARIOUS ORIGINS: THEORETICAL ASPECTS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR PHARMACIST (LITERATURE REVIEW)

Actuality. The importance of this article is determined by the widespread prevalence of cough among patients and the growing importance of the role of pharmacists in providing primary medical and pharmaceutical care. Systematising current knowledge and clinical recommendations will increase the level of professional awareness among pharmacists and optimise the quality of pharmaceutical care, reducing the risks of irrational pharmacotherapy and complications from self-medication.

The aim – systematisation of current understanding of the physiology, aetiology, characteristics, classification and principles of treatment of acute coughs of various origins to raise awareness among pharmacists/pharmacists about rational pharmaceutical care for acute coughs.

Material and methods. A search for scientific publications was conducted in the PubMed and Google Scholar medical data scientometric databases using the following search terms: cough, pharmaceutical care. In the PubMed database, the 'publication language' filter was additionally used, where, in addition to works in English, publications in Ukrainian were analysed separately. The electronic search was performed in PubMed and Google Scholar for the period 2016–2025.

Research results. The generalisation of the analysed data provides grounds for the formation of a clear and structured algorithm of actions for primary care pharmacists, aimed at improving the quality of counselling for patients with acute coughs, minimising cases of irrational use of medicines, and timely prevention of possible complications.

Conclusion. Based on an analysis of the literature, current ideas about the mechanisms and etiology of acute cough are summarized, the principles of rational pharmacotherapy are substantiated, the importance of non-drug measures is confirmed, and the functions of the pharmacist in providing primary care and pharmaceutical care to patients with acute coughs of various origins are systematized.

Key words: cough, pharmaceutical care, pharmacist, mucolytics, antitussives, algorithm.

Світлана КАЙДАШ

викладач кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (skaidash1704@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3210-3560

SCOPUS: 60075466800

Катерина СОКОЛОВА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (cat@dmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5022-3227

SCOPUS: 57828134200

Владлена СЛЕСАРЧУК

кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (Vladenaslesarchuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8777-1243

SCOPUS: 60165676600

Тетяна ПОТАПОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (tanypotapova777@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0184-3571

SCOPUS: 57933695200

Бібліографічний опис статті: Кайдаш С., Соколова К. Слесарчук В., Потапова Т. (2025). Сучасні підходи до фармацевтичної опіки при гострому кашлі різного генезу: теоретичні аспекти та практичні рекомендації для фармацевтів (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 96–107, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-96>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ГОСТРОМУ КАШЛІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Важливість цієї статті визначається великою поширеністю кашлю серед пацієнтів і зростаючим значенням ролі фармацевтів у забезпеченні первинної медико-фармацевтичної допомоги. Систематизація сучасних знань і клінічних рекомендацій дасть можливість підвищити рівень професійної обізнаності фармацевтів та оптимізувати якість фармацевтичної опіки, зменшуючи ризики нераціональної фармакотерапії та ускладнень самолікування.

Мета роботи – систематизація сучасних уявлень про фізіологію, етіологію, особливості, класифікацію та принципи лікування гострого кашлю різного генезу для підвищення рівня обізнаності фармацевтів щодо раціональної фармацевтичної опіки за наявності гострого кашлю.

Матеріали та методи. Здійснено пошук наукових публікацій у наукометричних базах медичних даних PubMed, Google Scholar за запитом: cough, pharmaceutical care. У базі даних PubMed додатково використовували фільтр «мова публікації», де, крім робіт англійською мовою, окремо аналізували публікації українською мовою. Електронний пошук виконано у PubMed і Google Scholar в часовому інтервалі 2016–2025 роки.

Результати дослідження. Узагальнення проаналізованих даних дає підстави для формування чіткого та структурованого алгоритму дій фармацевта первинної ланки, спрямованого на підвищення якості консультування пацієнтів із гострим кашлем, мінімізацію випадків нераціонального застосування лікарських засобів і своєчасну профілактику можливих ускладнень.

Висновки. На підставі аналізу літератури узагальнено сучасні уявлення про механізми й етіологію гострого кашлю, обґрунтовано принципи раціональної фармакотерапії, підтверджено значення немедикаментозних заходів та систематизовано функції фармацевта в наданні первинної допомоги та фармацевтичної опіки пацієнтам із гострим кашлем різного генезу.

Ключові слова: кашель, фармацевтична опіка, фармацевт, муколітики, протикашльові засоби, алгоритм.

Introduction. Relevance. Cough is one of the most common symptoms for which patients seek medical and pharmaceutical help (Irwin, 2018; Morice, 2020). Its socio-economic significance is due to its high prevalence among all age groups, reduced quality of life, temporary incapacity for work, and significant treatment costs. Most cases of acute cough are associated with acute bronchitis in acute respiratory viral infections and have a viral aetiology, but the variety of its causes, including pulmonary (infectious, allergic, etc.) and extrapulmonary (gastroenterological, cardiological, haematological, oncological, etc.) factors, as well as the use of certain groups of drugs, makes the process of diagnosis and treatment a complex task (Kinkade, 2016; Smith, 2017).

The problem of irrational self-medication for coughs deserves special attention. One of the most common mistakes is the widespread and often unjustified use of antibiotics for viral infections, which is a key factor in the development of antibiotic resistance (WHO, 2021; Kim, 2023). Equally relevant is the problem of irrational use of drugs for symptomatic treatment: the simultaneous prescription of antitussives and expectorants, the use of outdated or ineffective methods of therapy, and the disregard of non-drug approaches (Rahman, 2021). This not only reduces the effectiveness of treatment and prolongs the recovery process, but also poses a potential threat to patients' health due to the development of side effects.

In these circumstances, the role of the pharmacist as the patient's first point of contact becomes extremely important. The modern paradigm of pharmaceutical practice has evolved from simply dispensing medicines to providing comprehensive pharmaceutical care, which includes assessing the patient's condition, providing informed recommendations on the rational choice of medicines, teaching non-drug methods and timely detection of symptoms that require mandatory referral to a doctor (Henman, 2024). The effectiveness of such care directly depends on the pharmacist's depth of understanding of the pathophysiological mechanisms of cough, its aetiology, classification, and the principles of modern pharmacotherapy.

The aim of the study is to systematise current knowledge about the physiology, aetiology, characteristics, classification and principles of treatment of coughs of various origins in order to raise awareness among pharmacists about rational pharmaceutical care for acute coughs.

Materials and methods. A search for scientific publications was conducted in the PubMed and Google Scholar medical databases using the keywords: cough, pharmaceutical care. In the PubMed database, the 'publication language' filter was additionally used, where, in addition to works in English, publications in Ukrainian were analysed separately. The electronic search was per-

formed in PubMed and Google Scholar for the period 2016–2025.

Research results and discussion. The relevance of cough treatment is due to its high prevalence among the population and a significant number of errors in pharmacotherapy. As the first link in medical care, pharmacists must have up-to-date knowledge to provide effective counselling and prevent irrational treatment. Therefore, in order to achieve the aim of the study, the following section presents summarised data on the theoretical aspects of treating acute coughs of various origins, grouped by relevant areas.

Physiology of coughing: mechanisms of occurrence, classification. Coughing is a reflex action aimed at clearing the airways; it usually occurs when the glottis is closed and has a characteristic sound. Coughing occurs when the receptors in the nose, ears, back of the throat, trachea, bronchi, pleura, diaphragm, pericardium, and oesophagus are mechanically irritated. The influence of external and internal factors, such as fluctuations in air temperature and humidity, air pollutants, tobacco smoke, nasal mucus, phlegm, inflammation of the mucous membranes of the respiratory tract, etc., leads to the formation of a reflex arc that ends in the cough centre of the medulla oblongata. Normally, coughing performs a protective function, promoting the removal of secretions, foreign bodies and irritants from the respiratory tract (Khimion, 2016) (Khits, 2021, Fig. 1).

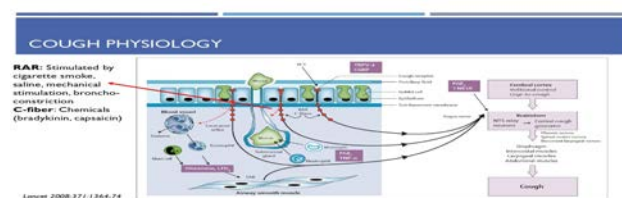


Fig. 1. Cough physiology

Coughing is directly related to the stimulation of sensory nerves in the mucous membrane of the pharynx, larynx, trachea and bronchi, and its occurrence is usually associated with the stimulation of receptors by factors such as hyperproduction of sputum, thermal/chemical/mechanical effects, and bronchospasm (Khits, 2021).

Coughing as a protective reflex involves five components:

- peripheral cough receptors: nose, larynx, sinuses, trachea, Eustachian tube, bronchi, pleura, stomach, pericardium, diaphragm, etc.;
- afferent nerves;
- cough centre of the medulla oblongata;
- efferent nerves;
- effectors: respiratory muscles, laryngeal muscles and diaphragm (Khits, 2021).

The frequency and intensity of coughing depend not only on the strength of the irritant and its location in the respiratory organs, but also on the individual excitability of the cough receptors.

Classification of coughs. There are two types of cough: physiological and pathological (Roneel, 2022).

By nature, coughs are divided into:

- dry (non-productive) – without sputum discharge;
- wet (productive) – accompanied by expectoration of mucus.

The formation of bronchial secretions (phlegm) is one of the prerequisites for the normal functioning of the bronchial tree. It is a physiological component and consists of a mixture of mucous secretions from the respiratory tract with secretions from the nose, throat and saliva (normally, up to 100 ml/day of secretions are produced, most of which is swallowed) (Lorcan McGarvey, 2021). Bronchial secretions usually also contain pulmonary surfactant and cellular elements: alveolar macrophages and lymphocytes. Under normal conditions, sputum has bactericidal properties and contains immunoglobulins and non-specific defence factors (lysozyme, etc.) (Bansil, 2018). Sputum composition: in terms of its physical and chemical structure, it is a multicomponent colloidal solution consisting of two phases: a more liquid one (sol) and an insoluble one (gel). The sol covers the apical surfaces of mucociliary cells and contains electrolytes, proteins, enzymes, and biologically active components. The gel has a fibrillar structure and is formed from glycoprotein complexes of mucins connected by disulphide bridges. The coordinated action of all components of the ‘conveyor mechanism’ (ciliated epithelium, secretory components, and mucus) ensures the effectiveness of mucociliary transport (Khimion, 2016) (Khit, 2021, Fig. 2).

Inflammation of the respiratory organs is usually accompanied by a compensatory increase in mucus production. The composition of tracheobronchial secretions also changes: the water content decreases and the concentration of mucins increases, i.e., the viscosity of sputum increases.

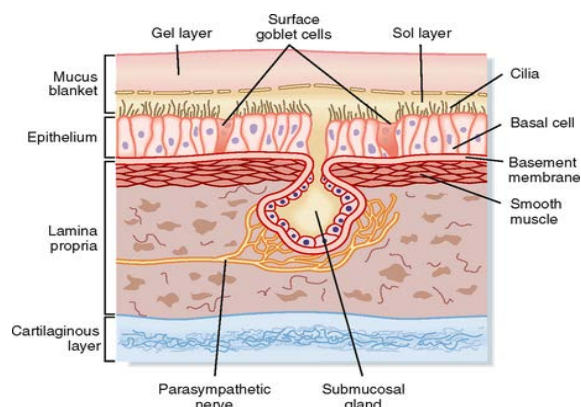


Fig. 2. Diagram of the mucociliary apparatus

Thus, excess viscous sputum in the respiratory tract is:

- a source of irritation to receptors – sensitive endings (=> expectoration, coughing, bronchial spasms);

- a factor of increased adhesion (sticking) of pathogenic microorganisms to the mucous membranes of the respiratory tract, as well as an optimal breeding ground for bacteria and viruses, creating favourable conditions for their reproduction;

- a factor that disrupts mucosal trophism, impairs mucociliary clearance, and reduces the bactericidal properties of bronchial secretions by decreasing the concentration of secretory IgA in them (Hill, 2022).

Such disturbances in the drainage function of the bronchial tree can lead not only to ventilation disorders, but also to a decrease in local immunological protection of the respiratory tract, with a high risk of a protracted course of the inflammatory process and its chronicity (Khimion, 2016).

Depending on its duration, nature of sputum and aetiology, cough can be:

acute (up to 3 weeks):

- productive: acute bronchitis, pneumonia;
- non-productive: acute respiratory viral infections (ARVI), allergic rhinitis, acute sinusitis, otitis externa, aspiration of a foreign body, drug-induced (e.g., ACE inhibitors, etc.).

chronic (more than 8 weeks):

- productive: chronic bronchitis, bronchial neoplasms, cystic fibrosis, heart failure;
- non-productive: bronchial asthma (cough variant), chronic inflammatory processes of the nasopharynx, interstitial lung diseases, whooping cough, neurotic conditions (Khits, 2021).

Acute cough is usually the result of a viral infection of the upper respiratory tract and resolves within the above-mentioned time frame. A cough caused by an upper respiratory tract infection that lasts longer than 3 weeks is usually referred to as a ‘post-viral cough’ (Kevin Liang, 2024). In most cases, acute cough is caused by viruses that are tropic to the epithelium of the upper respiratory tract, but other aetiological factors are also possible, such as bacterial pneumonia or aspiration of a foreign body. The duration of a cough caused by an upper respiratory tract infection usually does not exceed two weeks, while longer episodes may indicate a subacute or chronic course of the process. The American College of Chest Physicians proposes a classification of cough based on its duration: up to 3 weeks – acute, 3 to 8 weeks – subacute, more than 8 weeks – chronic (Shields, 2024).

Thus, coughing is a protective reaction of the respiratory system aimed at clearing the airways of mucus,

dust, foreign particles and pathogenic microorganisms. It occurs as a result of irritation of the cough reflex receptors located in the airways, pleura, diaphragm and stomach. However, coughing can only perform its protective function under certain rheological properties of sputum.

The main causes and clinical features of coughs of various origins. Each form of cough has its own causes and specific course. A dry (non-productive) cough more often occurs with inflammation of the upper respiratory tract, with bronchial mucosal oedema, bronchospasm, and irritation of the cough receptors involved in its pathogenesis (Gülden Bilgin, 2023). A wet (productive) cough is more common in cases of inflammation of the lower respiratory tract, with the pathogenesis involving inflammation of the bronchial mucosa, impaired mucociliary clearance, and exudate/transudate of bronchial secretions (Seliuk, 2018).

- In viral infections, a dry cough prevails at the onset (1–3 days), which later turns into a wet cough.
- In allergic conditions and bronchial asthma, a spastic, dry, nocturnal cough is observed, or after exposure to cold or physical exertion, sometimes with scanty, glassy sputum.
- In gastroesophageal reflux disease, a reflex cough is associated with eating.
- In heart failure, a wet cough with ‘foamy’ sputum occurs, especially at night.
- When taking antihypertensive drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors – dry cough, hacking (due to a pharmacodynamic increase in bradykinin levels).

In most cases of coughing, it is necessary to consult a doctor for additional examination and treatment or to change the antihypertensive medication.

Cough therapy primarily consists of eliminating its cause, i.e., treating the disease that caused the cough. The most effective is etiotropic pharmacotherapy of cough, which involves either eliminating the cause of the cough (discontinuing medications that cause coughing, eliminating contact with the allergen, quitting smoking), or eliminating the pathological process that caused the cough (antibacterial therapy for pneumonia and other respiratory infections, therapy for gastroesophageal reflux disease, compensation for chronic heart failure, etc.) (Savelieva-Kulik, 2019).

In addition, there is symptomatic treatment, which consists either in suppressing the cough reflex (using antitussive drugs for excessive exhausting cough) or stimulating mucociliary cells for better expectoration of sputum and reduction of inflammation in the respiratory tract (Khimion, 2016).

Modern approaches to cough pharmacotherapy. The most common cause of coughing when visiting a

pharmacist is acute bronchitis. The term ‘acute bronchitis’ usually refers to an acute respiratory tract infection, which is mainly characterised by a cough with or without phlegm (in some cases, self-limiting bronchial hyperreactivity) (Singh, 2024).

More than 90% of cases of acute bronchitis have a non-bacterial cause (Singh, 2024). The cause is usually viruses, among which influenza A and B viruses stand out, but also parainfluenza, coronavirus, rhinovirus, respiratory syncytial virus and metapneumovirus, depending on the nature of the epidemic and the season. In a minority of patients, bacteria are identified as responsible for the disease. Atypical bacteria play an important role in the onset of acute bronchitis, among which *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* stand out. The causative agent of the disease can be detected in only 16–40% of cases (Nguyen, 2025). There are also non-infectious causes of acute bronchitis: smoking (including cannabis), airborne allergens, pollutants, etc (National Academies Press, 2017, Tanner, 2018).

The predominance of cough and accompanying clinical signs indicative of acute upper respiratory tract infection, such as sore throat or rhinorrhoea, is commonly used to differentiate bronchitis from other acute upper respiratory tract infections. First and foremost, pneumonia must be ruled out. Many patients, doctors, and pharmacists believe that purulent sputum indicates a bacterial infection and is an indication for antibiotic therapy. The inflammatory process usually occurs as a result of infiltration by inflammatory cells or desquamation of the mucosal epithelium, which may be associated with both viral and bacterial infections (Serhan, 2020).

Rational approaches to managing patients with cough in acute bronchitis:

- adequate hydration (1.5–2.0 litres of physiological fluid volume) to reduce intoxication and facilitate sputum discharge;
- frequent ventilation and humidification of the air in the room (use a humidifier, do not use air conditioning!);
- refrain from smoking, including passive smoking;
- rest and diet;
- hand hygiene;
- provide realistic expectations regarding the duration of the patient's cough (usually lasts 10 to 14 days);
- consult a doctor (if necessary).

Taking into account current international recommendations (Morice, 2020) for the treatment of cough, it should be emphasised that the primary task of the physician is to determine the cause of the cough and rule out serious diseases that may cause coughing. Most cases of acute cough are associated with respiratory infections of

the upper respiratory tract and require only supportive measures.

Etiotropic pharmacotherapy. Etiotropic pharmacotherapy for acute cough involves the use of agents aimed at eliminating the causative factor of the disease:

Antibiotics. Routine use of antibiotics is not recommended for uncomplicated acute bronchitis, regardless of the duration of the cough. Their use is justified only if pertussis infection (*Bordetella pertussis*) or parapertussis infection is suspected. Treatment with macrolides or, if this is not possible, trimethoprim/sulfamethoxazole is indicated.

Antiviral agents. In cases of severe acute bronchitis, in which influenza A or B viruses are identified, it is important to start treatment within the first 48 hours to increase the effectiveness of neuraminidase inhibitors: in inhaled (zanamivir) and oral (oseltamivir) forms, which reduces the duration of symptoms.

Symptomatic therapy. Symptomatic therapy includes:

Beta-2 agonists. Systematic use is not recommended for acute bronchitis. The use of inhaled beta-2 adrenomimetics may be beneficial for patients with chronic airway obstruction and wheezing. Bronchodilators are also effective in patients with uncomplicated acute bronchitis and bronchial hyperreactivity (Budniak, 2025).

Antitussives. The use of antitussive drugs such as codeine or dextromethorphan is useful as a short-term symptomatic treatment to relieve cough in patients with chronic cough (lasting > 3 weeks). Acute or early cough caused by colds or other viral infections of the upper respiratory tract does not seem to respond to antitussives.

Mucolytics. Systematic use is not recommended in acute bronchitis (Serhan, 2020, Nguyen, 2025).

According to current data, the problem of irrational treatment is relevant, including: polypharmacy, the practice of prescribing off-label drugs, the simultaneous prescription of drugs with antitussive and mucolytic mechanisms of action, early unjustified antibiotic therapy and irrational use of nebuliser therapy, the use of compresses, mustard plasters, rubbing with aromatic balms, and steam inhalations. All of the above is incorrect and should be eradicated from modern practice (Rechkina, 2022).

For coughs of allergic aetiology during the pollen season, it is advisable to use third-generation antihistamines and intranasal corticosteroids or third-generation antihistamines with antitussive drugs (Abdullah, 2022).

Herbal remedies. Phytotherapy has a long history of use and is regulated in many countries by legislative norms that determine the procedure for registering herbal medicines, their standardisation, certification and quality control. Particular attention is paid to confirming

the efficacy, safety and appropriateness of clinical use in patients of different age groups (Garnik, 2018, p. 19).

Self-treatment of cough is possible in cases of acute respiratory diseases, laryngitis, tracheitis, in the early stages of acute bronchitis, when inhaling irritating substances (provided that the patient's general condition is satisfactory)!

When monitoring a patient with a cough, the pharmacist must:

- find out information about the duration of the cough, previous treatment;
- provide general recommendations for treating the cough;
- rule out or identify threatening symptoms (requiring immediate medical attention);
- in the absence of threatening symptoms, dispense over-the-counter medicines for symptomatic treatment of cough.

Serious symptoms ('red flags') that require immediate medical attention. Serious symptoms that require immediate medical attention include:

- 1) the cough lasts more than a week and its intensity increases;
- 2) the cough is accompanied by a persistent (lasting 2 weeks); increase in temperature to 37.5–38.0 °C;
- 3) the cough is accompanied by a high (above 38.0–39.0 °C) temperature for 2 or more days;
- 4) the cough is accompanied by shortness of breath, chest pain when breathing;
- 5) the cough is accompanied by thick greenish sputum or sputum streaked with blood;
- 6) the cough is accompanied by attacks of suffocation, weakness, weight loss;
- 7) cough accompanied by profuse sweating (especially at night), fever;
- 8) sudden onset of severe coughing;
- 9) intense coughing for an hour without interruption;
- 10) profuse sputum production;
- 11) change in voice;
- 12) if the cough persists for 2 days after symptomatic treatment, it is necessary to consult a doctor (Order of the Ministry of Health №. 7, 2022).

Summarising current international recommendations for the treatment of cough, it should be emphasised that the primary task is to determine the cause of the cough and rule out serious diseases. Most cases of acute cough are associated with respiratory infections of the upper respiratory tract, therefore, given the viral nature of ARVI and acute bronchitis, the use of antibiotics is not recommended. Antiviral drugs may be prescribed in cases of severe acute bronchitis (e.g., influenza A or B with

virus identification), but it is important to start treatment within the first 48 hours to increase effectiveness and reduce the duration of symptoms. Given that acute bronchitis resolves spontaneously in most patients, in some cases only symptomatic treatment of cough is required. Cough suppressants, antihistamines and decongestants should not be routinely prescribed, as they are no more effective than placebo in acute cough and may cause side effects. Specific causes of cough (bronchial asthma, croup, pneumonia, etc.) should be treated according to the relevant guidelines (Morice, 2020).

Medicines for symptomatic treatment of cough.

Usually, the choice of symptomatic treatment is based on the characteristics of the cough, namely the presence or absence of phlegm (dry or productive cough, respectively).

A dry, persistent, painful cough that disrupts sleep and reduces the patient's quality of life requires symptomatic treatment with the prescription of antitussive medicines:

1) central action:

– Narcotic: codeine phosphate, dextromethorphan hydrobromide, morphine chloride, ethylmorphine hydrochloride): available by prescription, therefore require consultation with a doctor!

– non-narcotic: butamirate citrate, glaucine hydrochloride, oxeladine citrate, pentoxyverine, etc.): available without a prescription!

2) peripheral action (prenoxdiazine, levodropropizine etc.): available without a prescription!

3) drugs with an indirect antitussive effect;

4) combination drugs.

The use of antitussive drugs is justified in cases where the cough is caused not so much by impaired mucociliary clearance as by irritation of reflexogenic zones. When managing patients with cough, it is important to remember that treatment is indicated only in cases of dry, irritating cough that worsens well-being and affects overall health and quality of life.

Warnings regarding the use of over-the-counter cough medicines:

– Glaucine and butamirate may lower blood pressure.

– Butamirate and oxeladine depress the central nervous system (decrease attention and reaction time), therefore they are not prescribed to drivers and persons in other professions that require increased attention.

– Butamirate and oxeladine should not be combined with alcohol.

Mucolytics are used to ease coughing or for wet coughs accompanied by thick, sticky phlegm that is difficult to expel. Modern drugs have both mucoregulatory and mucolytic effects, which often determines their uni-

versal indications for use in acute and chronic diseases of the upper and lower respiratory tract, and are available *without a prescription*.

1. Mucolytics: direct thiols (acetylcysteine, carbocysteine); indirect thiols (erdosteine).

2. Surfactant synthesis stimulants (ambroxol, bromhexine).

3. Mucokinetics/expectorants: marshmallow, guaifenesin, eucalyptus leaves, plantain, liquorice root, ivy leaves, thyme herb; combined herbal medicinal products (Order of the Ministry of Health № 7, 2022).

Characteristics of modern mucolytics. *Acetylcysteine* (a derivative of the amino acid cysteine, containing an acetyl group) is a mucolytic drug that acts directly on the molecular structure of mucus. The acetylcysteine molecule contains sulphhydryl groups that break the disulphide bonds of acidic mucopolysaccharides in sputum, which reduces the viscosity of mucus, making it easier to cough up. Acetylcysteine remains active in the presence of purulent sputum and destroys bacterial biofilms (Kochuieva, 2019). It is important to remember that the thiol group of acetylcysteine can interact with certain antibiotics (e.g. tetracyclines (except doxycycline), amphotericin B, ampicillin, cephalosporin, aminoglycosides), leading to a reduction in the activity of both drugs (Zaichenko, 2019) and detoxifying effects (is an antidote for paracetamol overdose). Acetylcysteine can provoke bronchospasm, especially in patients with bronchial asthma, and also causes dyspepsia and irritation of the gastrointestinal mucosa. In addition to oral forms, acetylcysteine is often used by inhalation or intravenously (Tenório, 2021).

Carbocysteine (also a derivative of the amino acid cysteine, but with a carboxymethyl group) has both mucolytic and mucoregulatory effects (i.e., it not only thins but also normalises the composition of sputum). It can exacerbate bronchospasm, so it is contraindicated for coughs with a bronchial obstructive component. It is not very effective when used as an aerosol and is usually taken orally (Bianco, 2022). Carbocysteine has no antidotal effect, but is better tolerated by the gastrointestinal tract than acetylcysteine.

Erdosteine is an inactive prodrug that is rapidly metabolised in the liver. Due to the absence of free thiol groups, erdosteine (unlike acetylcysteine and its combinations) does not irritate the gastric mucosa, and there is no risk of antibiotic inactivation, so, unlike the above-mentioned drugs, there is no need to take a 2-hour break (Ostrovskyi, 2020). The second important advantage of the drug is its anti-inflammatory effect. It has been proven that erdosteine affects not only bacterial but also allergic inflammation. In addition, erdosteine poten-

tiates the action of antibiotics, significantly increasing their concentration in sputum (Rechkina, 2022).

Ambroxol is the gold standard of mucolytic therapy, belongs to a new generation of mucolytic drugs, is a metabolite of bromhexine and provides a more pronounced expectorant effect, promoting the production of qualitatively altered secretions. It also has anti-inflammatory and immunomodulatory effects, antioxidant properties, and does not cause bronchial obstruction (Shen, 2023). An important feature of ambroxol is its ability to increase the content of surfactant in the lungs (in viral infections, it increases surfactant production by 1.5–1.7 times, and surfactant protein A directly interacts with the virus haemagglutinin and neutralises it). It also has synergism with antibiotics, increasing their bioavailability (penicillins, macrolides) (Sattar Taheri-Araghi, 2024).

Combined mucolytic agents are represented by a wide variety of drugs. In addition to combinations of several mucoactive components, they may contain bronchodilators, decongestants, antihistamines, antitussives, antipyretics, and antiseptic components of plant, mineral, or chemical origin. Other agents that regulate bronchial secretion are represented by various homeopathic and phytotherapeutic preparations (Khimion, 2016).

N.B.! Expectorants/mucolytics should not be combined simultaneously with:

- 1) central and peripheral antitussives (as these inhibit the cough reflex and lead to greater accumulation of phlegm in the bronchi, with possible subsequent development of inflammation);

- 2) first-generation antihistamines, which thicken phlegm and thus impair its removal;

- 3) drugs that further dehydrate the patient's body (diuretics, laxatives, etc.), as this also impairs sputum expectoration (Order of the Ministry of Health № 7, 2022).

Discussion. An analysis of current scientific literature on approaches to the pharmaceutical care of patients with coughs of various origins allows us to identify a number of key aspects that are crucial for the development of rational pharmacotherapy. The data obtained require in-depth scientific consideration in the context of the current challenges of pharmaceutical practice, in particular with regard to combating antibiotic resistance and improving the quality of pharmaceutical services.

First of all, it should be emphasised that cough as a symptom remains one of the most common reasons for patients to visit pharmacies (Morice, 2017). This makes the issue of its rational treatment extremely relevant and places increased demands on the professional competence of pharmacists. As research data show, most cases of acute cough have a viral aetiology, which makes the

routine prescription of antibiotics completely unjustified (Smith, 2017). This problem is particularly important in the context of the global threat of antibiotic resistance, as evidenced by the position of the World Health Organisation (Holmes, 2018). Cochrane systematic reviews, in particular the work of Smith et al. (Smith, 2017), clearly demonstrate the lack of evidence for the effectiveness of antibiotic therapy in uncomplicated acute bronchitis, which should become a fundamental principle in the work of a pharmacist.

An important aspect that requires special attention is the differentiation (distinction) of coughs by nature (productive/non-productive) and duration (acute/chronic). In addition, current clinical guidelines, such as the ERS guidelines (Morice, 2020, Birring, 2018, Lai, 2018), CHEST Guideline (Birring, 2018) and Gowan T. M. (Gowan, 2021) emphasise the need for a differentiated approach to the treatment of different types of cough. Leading experts in the field of respiratory medicine, in particular Morice et al. (Morice, 2020) and Birring S. S. (Birring, 2018), emphasise that misinterpretation of the nature of a cough can lead to serious therapeutic errors. The most dangerous of these is the simultaneous prescription of antitussives and mucolytics, which poses a real threat to the patient's health due to the possibility of bronchial secretion accumulation and the development of pneumonia (Thomas, 2023).

The effectiveness of different groups of drugs for the symptomatic treatment of cough deserves special discussion. Recent studies, including those by Thomas P. (Thomas, 2023), demonstrate the limited effectiveness of centrally acting antitussives in acute viral cough. At the same time, mucolytic drugs, in particular ambroxol and acetylcysteine, demonstrate good efficacy in productive coughs with difficult-to-remove secretions. It is important to note that, in addition to its mucolytic action, ambroxol has the ability to increase the bioavailability of certain antibiotics, which may be of additional benefit in bacterial complications (Holmes, 2018).

Considerable attention in the current literature is devoted to non-pharmacological methods of treating cough. Recent studies confirm the high effectiveness of adequate hydration and maintaining optimal air humidity (Kinkade, 2016, Anumeha, 2024). These simple measures are often more effective than many medications, especially in acute respiratory viral infections. Family medicine specialists (Kinkade, 2016) emphasise that non-medicinal methods should form the basis of treatment for uncomplicated coughs in acute respiratory viral infections.

A critically important aspect of pharmaceutical care is the pharmacist's ability to identify so-called 'red flags' –

symptoms that require immediate referral of the patient to a doctor. These symptoms include coughing up blood, shortness of breath, prolonged fever, night sweats, and unwanted rapid and significant weight loss (NICE guideline, 2021). Delayed detection of these symptoms can lead to late diagnosis of serious diseases such as tuberculosis, pulmonary embolism, lung cancer, and others.

In the context of pharmaceutical care, the concept of (Henman, 2024) is of particular importance, which involves a comprehensive approach to the patient, including assessment of their condition, provision of evidence-based recommendations, and training in non-pharmacological methods. Modern pharmacists must go beyond simply dispensing medicines and become active participants in the process of providing medical care (Brazeau, 2024).

Thus, to summarise the above, it should be noted that rational pharmaceutical care for patients with cough requires a comprehensive approach based on the principles of evidence-based medicine and taking into account the individual characteristics of each patient. Only such an approach can ensure effective and safe treatment, minimise the risk of complications and contribute to reducing antibiotic resistance.

Conclusions. Based on a review of the literature aimed at systematising current ideas for rational pharmaceutical care for acute coughs of various origins, the following key conclusions have been formulated:

1. Modern ideas about the pathophysiological mechanisms, classification, nature, and aetiological causes of acute cough are summarized. This creates a theoretical foundation for therapy.

2. Rational symptomatic pharmacotherapy is justified, which consists in adhering to the principle of ‘matching the drug to the type of cough’ and the irrationality of simultaneously prescribing certain groups of drugs.

3. The leading role of non-drug approaches as the basis for effective treatment has been confirmed. Adequate hydration, air humidification, and smoking cessation significantly contribute to the thinning of sputum and relief of acute cough, both as a standalone measure and in combination with symptomatic pharmacotherapy.

4. The functions of a pharmacist in providing primary care in a pharmacy setting have been systematized. Pharmaceutical care includes taking a brief medical history, identifying ‘red flags’ with subsequent referral to a doctor, providing informed recommendations on over-the-counter medicines and informing patients about the rules for their use.

Therefore, this literature review aims to raise awareness among pharmacists/pharmacists about the importance of providing quality care to patients with coughs of various origins, preventing the irrational use of medicines, and preventing potential complications of the disease.

Practical significance. The results of the literature review can be used to improve the effectiveness of pharmaceutical counselling, improve training programmes for pharmacists, and introduce algorithms for selecting cough medicines in pharmacy practice.

Source of funding: the study has no external sources of funding.

BIBLIOGRAPHY

- Abdullah B., Hamzah A., Michelle Manuel A., et al. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis: A Consensus Statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology. *J Asthma Allergy*. 2022. Vol. 15. P. 983–1003. DOI: 10.2147/JAA.S374346.
- Anumeha S., Akshay A., Elise Z. Acute Bronchitis. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>.
- Bansil R., Turner B.S. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018. Vol. 124. P. 3–15.
- Bianco A., Conte S., Mariniello D., et al. Mucolytic and Antioxidant Properties of Carbocysteine as a Strategy in COVID-19 Therapy. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12 (11). 1824. DOI: 10.3390/life12111824.
- Birring S. S., Kavanagh J. E., Irwin R. S., et al. Collaborators. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018. Vol. 154 (4). P. 904–917. DOI: 10.1016/j. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036496/>.
- Brazeau G., Robinson E., Reardon G., Zgarric D. Pharmacists must take an active role as citizen scientists. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2024. Vol. 64. Issue 1. P. 30–33.
- Budniak L., Matkovska D., Alchuk O., et al. 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*. 2025. No. 2. P. 171–179.
- David B. Hill, Brian Button, Michael Rubinstein, and Richard C. Boucher. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev*. 2022. Vol. 102 (4). P. 1757–1836. DOI: 10.1152/physrev.00004.2021.
- Henman M., Ravera S., Lery F. Council of Europe Resolution on the Implementation of Pharmaceutical Care – A Step Forward in Enhancing the Appropriate Use of Medicines and Patient-Centred Care. *Healthcare*. 2024. Vol. 12. P. 232. DOI.org/10.3390/healthcare12020232. URL: <https://www.mdpi.com/journal/healthcare>.
- Holmes A. F., Harris S. D., Hughes A., et al. Cost-Effectiveness Analysis of the Use of Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing in Primary Care. *Antibiotics (Basel)*. 2018. Vol. 7 (4). P. 106. DOI: 10.3390/antibiotics7040106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544560/>.

- Гарник Т. П., Андріюк Л. В., Гарник К. В., Мацко Н. В., Петріщева В.О. Фітозасоби при гострих респіраторних захворюваннях та неспецифічних захворюваннях органів дихання (методичні рекомендації для самостійного опрацювання теми). *Фітотерапія. Часопис*. № 1. 2018. С. 19–25.
- Gowan T., Huffman M., Weiner M., et al. Management of Chronic Cough in Adult Primary Care: A Qualitative Study. *Lung*. 2021. Vol. 199 (5). P. 563–568. DOI: 10.1007/s00408-021-00478-y.
- Gülden Bilgin. General approach to dry cough. *J Pulmonol Intens Care*. 2023. Vol. 1 (3). P. 65–69. DOI: 10.51271/JOPIC-0015
- Зайченко Г.В. Фіксовані комбінації лікарських засобів: доцільність із погляду фармаколога. *Здоров'я України. Пульмонологія: погляд фахівця*. 2019. № 7 (462). С. 5. URL: https://ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/ZU_17_2019/ZU_17_2019_str_5/pdf.
- Irwin R. S., French C. L., Chang A. B., et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017. Vol. 153 (1). P. 196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Kevin Liang, Philip Hui, Samantha Green. Postinfectious cough in adults. *CMAJ*. 2024. Vol. 196 (5). E157. DOI: 10.1503/cmaj.231523.
- Kinkade S., Long N. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016. Vol. 94(7). 560–565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929206/>.
- Kim C., Kabbani S., Dube W.C., et al. Health Equity and Antibiotic Prescribing in the United States: A Systematic Scoping Review. *Open Forum Infect Dis*. 2023. Vol. 10 (9). ofad440. DOI: 10.1093/ofid/ofad440.
- Кочуєва М. М., Грек І. І. Ацетилцистеїн: гармонія муколітичних та плейотропних ефектів. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. № 4.
- Lai K., Shen H., Zhou X., et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018. Vol. 10 (11). P. 6314–6351. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.153.
- Lorcan McGarvey, Bruce K. Rubin, Satoru Ebihara. Global Physiology and Pathophysiology of Cough Part 2. Demographic and Clinical Considerations: CHEST Expert Panel Report. *Education and clinical practice: guideline and consensus statement*. 2021. Vol. 160, I. 4. P1413–1423.
- Morice A.H. A new way to look at acute cough in the pharmacy. *Clinical Pharmacist*. 2017. Vol. 9 (4). DOI: 10.1211/CP.2017.20202484.
- Morice A., Millqvist E., Bieksiene K. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*. 2020. Vol. 55 (1). 1901136. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
- Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів : наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2022. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_7_pf.pdf.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017. 12.7. Respiratory Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425753/>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline (NG12). 2015 (last updated 2021). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
- Nguyen A., Stamm D., Stankewicz H. Atypical Bacterial Pneumonia, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532239/#:~:text=>
- Островський М. М., Корж Н. В. Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків. *Здоров'я України. Пульмонологія: наука – практиці*. 2020. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_9_2020/ZU_9_2020_str_24-26.pdf.
- Речкіна О. О. Кашель у дитини: просто про складне. *Педіатрія*. 2022. № 3–4 (64–65). С. 11–13. URL: <https://health-ua.com/pediatrics/xvorobi-organiv-dixannia/70709-kashel-uditini-prosto-proskladne>.
- Roneel V. Sharan. Productive and Non-Productive Cough Classification Using Biologically Inspired Techniques. *IEEE Access*. 2022. Vol. 10. P. 133958–133968. DOI: 10.1109/ACCESS.2022.3231640.
- Sattar Taheri-Araghi. Synergistic action of antimicrobial peptides and antibiotics: current understanding and future directions. *Front Microbiol*. 2024. Vol. 15. 1390765. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1390765.
- Savelieva-Kulik N. A. Antimicrobial therapy in patients with acute cough: NICE 2019 recommendations. *Ukrainian medical journal*. 2019. URL: www.umj.com.ua/uk/novyna-158045-protimikrobna-terapiya-u-patsiyentiv-z-gostrim-kashlem-rekomendatsiyi-nice-2019.
- Serhan C. N., Gupta S. K., Perretti M., Godson C., Brennan E., Li Y., et al. The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Mol Asp Med*. 2020. Vol. 74. 100894.
- Shen H., Zhao X., Xu L. Meta-analysis of the efficacy of budesonide and ambroxol hydrochloride inhalation in children with pneumonia and their effects on inflammatory response. *Heliyon*. 2023. Vol. 9 (11). e21105. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.1105.
- Shields J., Callen E., Loskutova N., et al. Chronic cough diagnosis, treatment, and referral practices among family physicians in the United States: a survey study. *BMC Primary Care*. 2024. Vol. 25. 181.
- Селюк М. М. Гострий бронхіт: проблеми діагностики та сучасне лікування. *Здоров'я України. Пульмонологія: результати дослідження*. 2018. URL: <http://www.health-ua.com/>.
- Singh A., Avula A., Zahn E. Acute Bronchitis. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/#:~:tex>.
- Smith S. M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 6 (6). CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
- Tanner M., Karen Roddis J. Antibiotics for acute bronchitis. *Nurs Stand*. 2018. Vol. 32 (27). P. 41–43.
- Tenório M., Graciliano N., Moura F., et al. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10 (6). 967. DOI: 10.3390/antiox10060967.
- Thomas P., Jog P., Vohra N., Veligandla K., Petare U. A Newer Approach in the Management of Cough: A Review on Levodropropizine. *Journal of Respiratory Diseases*. 2023. Vol. 1 (3). P. 1–14. DOI: 10.14302/issn.2642-9241.jrd-23-4566.
- World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

Хімійон Л. В., Ященко О. Б., Данилюк С. В. та ін. Симптоматичне лікування кашлю у дорослих. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2016. № 1 (374). С. 3–5. URL: <https://health-ua.com/article/6305-simptomatichne-lkuvannya-kashlyu-u-doroslil>.

Хиць А. Р. Проблема кашлю в алергологічного пацієнта. *Український медичний часопис*. 2021. URL: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/06/simed.pdf>.

REFERENCES

- Abdullah, V., Hamzah, A., Manuel, M., et al. (2022). *Pharmacological management of allergic rhinitis: A consensus statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology*. *Journal of Asthma and Allergy*, 15, 983–1003. <https://doi.org/10.2147/JAA.S374346>.
- Anumeha, S., Akshay, A., & Elise, Z. (2024). *Acute bronchitis*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>.
- Bansil, R., & Turner, B.S. (2018). The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev*, 124, 3–15.
- Bianco, A., Conte, S., Mariniello, D. et al. (2022). Mucolytic and Antioxidant Properties of Carbocysteine as a Strategy in COVID-19 Therapy. *Life (Basel)*, 12 (11), 1824. DOI: 10.3390/life12111824.
- Birring, S.S., Kavanagh, J.E., & Irwin, R.S., et al. (2018). Collaborators. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 154 (4), 904–917. DOI: 10.1016/j. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036496/>.
- Brazeau, G., Robinson, E., Reardon, G., & Zgarric, D. (2024). Pharmacists must take an active role as citizen scientists. *Journal of the American Pharmacists Association*, 64 (1), 30–33.
- Budniak, L., Matkovska, D., Alchuk, O., et al. (2025). 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.
- Hill, D.B., Button, B., Rubinstein, M., & Boucher, R.C. (2022). Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiological Reviews*, 102 (4), 1757–1836. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2021>.
- Henman, M., Ravera, S., & Lery, F. (2024). Council of Europe Resolution on the Implementation of Pharmaceutical Care – A Step Forward in Enhancing the Appropriate Use of Medicines and Patient-Centred Care. *Healthcare*, 12, 232. <https://doi.org/10.3390/healthcare12020232>.
- Holmes, A.F., Harris, S.D., Hughes, A., et al. (2018). Cost-effectiveness analysis of the use of point-of-care C-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing in primary care. *Antibiotics (Basel)*, 7 (4), 106. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040106>.
- Harnyk, T.P., Andriiuk, L.V., Harnyk, K.V., Matsko, N.V., & Petrishcheva, V.O. (2018). Fitozasoby pry hostrykh respiratornykh zakhvoriuvanniakh ta nespetsyfichnykh zakhvoriuvanniakh orhaniv dykhannia (metodychni rekomendatsii dlia samostiinoho opratsiuvannia temy) [Herbal remedies for acute respiratory diseases and nonspecific respiratory disorders (methodical recommendations for independent study of the topic)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, (1), 19–25 [in Ukrainian].
- Gowan, T., Huffman, M., Weiner, M., et al. (2021). Management of chronic cough in adult primary care: A qualitative study. *Lung*, 199 (5), 563–568. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00478-y>.
- Bilgin, G. (2023). General approach to dry cough. *Journal of Pulmonology and Intensive Care*, 1 (3), 65–69. <https://doi.org/10.51271/JOPIC-0015>.
- Zaichenko, H.V. (2019). Fiksovani kombinatsii likarskykh zasobiv: dotsilnist iz pohliadu farmakolooha [Fixed combinations of medicinal products: feasibility from the standpoint of a pharmacologist]. *Zdorovia Ukrainy. Pulmonolohiia: pohliad fakhivtsia – Health of Ukraine. Pulmonology: Expert Opinion* [in Ukrainian].
- Irwin, R.S., French, C.L., Chang, A.B., et al. (2017). Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 153 (1), 196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
- Liang, K., Hui, P., & Green, S. (2024). Postinfectious cough in adults. *CMAJ*, 196 (5), E157. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231523>.
- Kinkade, S., & Long, N. (2016). Acute bronchitis. *American Family Physician*, 94 (7), 560–565.
- Kim, C., Kabbani, S., Dube, W.C., et al. (2023). Health equity and antibiotic prescribing in the United States: A systematic scoping review. *Open Forum Infectious Diseases*, 10 (9), ofad440. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad440>.
- Kochuieva, M.M., & Hrek, I.I. (2019). Atsetyltsystein: harmoniia mukolitychnykh ta pleiotropykh efektyv [Acetylcysteine: harmony of mucolytic and pleiotropic effects]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonology Journal*, (4) [in Ukrainian].
- Lai, K., Shen, H., Zhou, X., et al. (2018). Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough – Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *Journal of Thoracic Disease*, 10 (11), 6314–6351. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.153>.
- McGarvey, L., Rubin, B.K., & Ebihara, S. (2021). Global physiology and pathophysiology of cough Part 2. Demographic and clinical considerations: CHEST Expert Panel Report. *Education and Clinical Practice: Guideline and Consensus Statement*, 160 (4), 1413–1423.
- Morice, A.H. (2017). A new way to look at acute cough in the pharmacy. *Clinical Pharmacist*, 9 (4). <https://doi.org/10.1211/CP.2017.20202484>.
- Morice, A., Millqvist, E., & Bieksiene, K. (2020). ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*, 55 (1), 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
- Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2022). Pro zatverdzhennia protokoliv provizora (farmatsevt) pry vidpusku bezretsepturnykh likarskykh zasobiv: nakaz MOZ Ukrainy № 7 vid 05.01.2022 [Order of the Ministry of Health of Ukraine “On approval of pharmacist protocols for OTC medicines dispensing” No. 7 dated 05.01.2022]. Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_7_pf.pdf [in Ukrainian].
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: National Academies Press. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425753/>.
- National Institute for Health and Care Excellence (2021). *Suspected cancer: recognition and referral* (NICE guideline NG12). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
- Nguyen, A., Stamm, D., & Stankewicz, H. (2025). Atypical bacterial pneumonia. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532239/>.

- Ostrovskii, M.M., & Korzh, N.V. (2020). Zapalennia yak prychyna kashliu ta rozvytku uskladnen: mozhyvosti innovatsiynykh mukolytykiv [Inflammation as a cause of cough and complications: possibilities of innovative mucolytics]. *Zdorovia Ukrainy. Pulmonologiya: nauka – praktytsi – Health of Ukraine. Pulmonology: Science to Practice*. Retrieved from https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_9_2020/ZU_9_2020_str_24-26.pdf [in Ukrainian].
- Rechkina, O.O. (2022). Kashel u dytyny: prosto pro skladne [Cough in a child: simple about the complex]. *Pediatrica – Pediatrics*, 3–4 (64–65), 11–13. Retrieved from <https://health-ua.com/pediatrics/xvorobi-organiv-dixannia/70709-kashel-uditini-prosto-proskladne> [in Ukrainian].
- Sharan, R.V. (2022). Productive and non-productive cough classification using biologically inspired techniques. *IEEE Access*, 10, 133958–133968. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3231640>.
- Taheri-Araghi, S. (2024). Synergistic action of antimicrobial peptides and antibiotics: current understanding and future directions. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1390765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1390765>.
- Savelieva-Kulik, N.A. (2019). Antimicrobial therapy in patients with acute cough: NICE 2019 recommendations. *Ukrainian Medical Journal*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/uk/novyna-158045-protimikrobna-terapiya-u-patsiyentiv-z-gostrim-kashlem-rekomendatsiyi-nice-2019>.
- Serhan, C.N., Gupta, S.K., Perretti, M., Godson, C., Brennan, E., Li, Y., et al. (2020). The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Molecular Aspects of Medicine*, 74, 100894.
- Shen, H., Zhao, X., & Xu, L. (2023). Meta-analysis of the efficacy of budesonide and ambroxol hydrochloride inhalation in children with pneumonia and their effects on inflammatory response. *Heliyon*, 9 (11), e21105. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.101105>.
- Shields, J., Callen, E., Loskutova, N., et al. (2024). Chronic cough diagnosis, treatment, and referral practices among family physicians in the United States: A survey study. *BMC Primary Care*, 25, 181.
- Seliuk, M.M. (2018). Hostryi bronkhitis: problemy diahnozyky ta suchasne likuvannya [Acute bronchitis: diagnostic issues and modern treatment]. *Zdorovia Ukrainy. Pulmonologiya: rezulyaty doslidzhennia – Health of Ukraine. Pulmonology research results*. Retrieved from <http://www.health-ua.com/> [in Ukrainian].
- Singh, A., Avula, A., & Zahn, E. (2024). Acute bronchitis. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>.
- Smith, S.M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L.A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 (6), CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4>.
- Tanner, M., & Roddis, J.K. (2018). Antibiotics for acute bronchitis. *Nursing Standard*, 32 (27), 41–43.
- Tenório, M., Graciliano, N., Moura, F., et al. (2021). N-acetylcysteine (NAC): Impacts on human health. *Antioxidants (Basel)*, 10 (6), 967. <https://doi.org/10.3390/antiox10060967>.
- Thomas, P., Jog, P., Vohra, N., Veligandla, K., & Petare, U. (2023). A newer approach in the management of cough: A review on levodropropizine. *Journal of Respiratory Diseases*, 1 (3), 1–14. <https://doi.org/10.14302/issn.2642-9241.jrd-23-4566>.
- World Health Organization (2021). *Antimicrobial resistance*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- Khimion, L.V., Yashchenko, O.B., Danyliuk, S.V., et al. (2016). Symptomatychnе likuvannya kashliu u doroslykh [Symptomatic treatment of cough in adults]. *Medychna hazeta “Zdorovia Ukrainy 21 storichchia” – Medical Newspaper “Health of Ukraine of the 21st Century”*, 1 (374), 3–5. Retrieved from <https://health-ua.com/article/6305-simptomatichne-likuvannya-kashlyu-u-doroslih> [in Ukrainian].
- Khyts, A.R. (2021). Problema kashliu v alerholohichnoho patsienta [The problem of cough in an allergic patient]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*. Retrieved from <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/06/simed.pdf> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 14.08.2025

Стаття прийнята до друку 12.11.2025

Опублікована: 29.12.2025

Article received by the editorial office

Article accepted for publication

Conflict of interest information: there is no conflict of interest.

Authors' contributions:

Kaidash S.P. – research idea, article correction;

Sokolova K.V. – participation in writing the article, abstract, summary;

Sliesarchuk V.Yu. – collection and analysis of literature, conclusions, participation in writing the article;

Potapova T.M. – participation in writing the article, correction of the article.

Email address for correspondence with the authors: tanypotapova777@gmail.com

Оксана МЯЛЮК

кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, вул. Карнаухова Миколи, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (oksankamp@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-5090-6607
SCOPUS: 57193738241

Оксана ОКСЕНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, декан медико-фармацевтичного факультету, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», вул. 16 Липня, 36, м. Рівне, Україна, 33028 (17011981oksenuk@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-4151-6719

Володимир БОНДАР

доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри фармації, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», вул. 16 Липня, 36, м. Рівне, Україна, 33028 (oksankamprooo@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-4368-2123

Марія МАРУЩАК

доктор медичних наук, професор, декан іноземних студентів, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (marushchak@tdmu.edu.ua)
ORCID: 0000-0001-6754-0026
SCOPUS: 57190409508

Людмила ГЕРАСИМЕНКО

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри фундаментальних дисциплін, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, вул. Карнаухова Миколи, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (docentgerasumenko@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-8635-5288

Павліна НЕВГАДОВСЬКА

асистент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, вул. Карнаухова Миколи, 53, м. Рівне, Україна, 33018 (pavlina0408@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-4104-3253
SCOPUS: 58102005200

Бібліографічний опис статті: Мялюк О., Оксенюк О., Бондар В., Марущак М., Герасименко Л., Невгадовська П. (2025). Вплив оптимізму на якість життя пацієнтів із ХОЗЛ. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 108–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-108>

ВПЛИВ ОПТИМІЗМУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ

Актуальність. Оптимізм, як особистісна характеристика, дедалі частіше розглядається як важливий фактор, що впливає на перебіг хронічних захворювань, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Накопичені наукові дані свідчать про зв'язок оптимістичного світогляду з кращим функціонуванням легень, вищою якістю життя, менш вираженими депресивними симптомами та позитивною поведінкою щодо здоров'я.

Мета дослідження – узагальнити наявні наукові дані щодо впливу оптимізму на якість життя пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріали та методи. Огляд сучасної наукової періодици згідно із заданою тематикою.

Результати дослідження. У низці досліджень визначено, що оптимізм, як стабільна риса особистості, пов'язаний із кращими клінічними результатами у пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями, зокрема хронічним обструктивним захворюванням легень. Оптимістичні люди частіше демонструють здорову поведінку (відмова від куріння, фізична активність, збалансоване харчування), мають нижчі показники тривоги й депресії, що істотно впливає на перебіг хвороби.

Проспективні дані свідчать, що вищий рівень оптимізму асоціюється з повільнішим зниженням функції легень, меншою частотою госпіталізацій і кращою якістю життя. Крім того, когнітивно-поведінкові втручання можуть підвищувати рівень оптимізму, що відкриває нові можливості для покращення мультидисциплінарного підходу в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень.

Висновок. Психологічні чинники, зокрема оптимізм і віра у власні можливості, відіграють ключову роль у формуванні ефективних поведінкових стратегій у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Високий рівень оптимізму сприяє кращій адаптації до хвороби, дотриманню лікувальних рекомендацій та покращенню якості життя.

Ключові слова: ХОЗЛ, легені, оптимізм, якість життя, когнітивно-поведінкова терапія.

Oksana MIALIUK

Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Fundamental Disciplines, Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Karnaukhova Mykoly str., 53, Rivne, Ukraine, 33000 (oksankamp@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5090-6607

SCOPUS: 57193738241

Oksana OKSENIUK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Dean of the Medical and Pharmaceutical Faculty, State Institution “Luhansk State Medical University”, 16 Lypnia str., 36, Rivne, Ukraine, 33028 (17011981oksenuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4151-6719

Volodymyr BONDAR

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacy, State Institution “Luhansk State Medical University”, 16 Lypnia str., 36, Rivne, Ukraine, 33028 (oksankampooo@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4368-2123

Mariya MARUSHCHAK

Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Dean of International Students Faculty, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (marushchak@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6754-0026

SCOPUS: 57190409508

Liudmyla HERASYMENKO

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Fundamental Disciplines, Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Karnaukhova Mykoly str., 53, Rivne, Ukraine, 33000 (docentgerasumenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8635-5288

Pavlina NEVHADOVSKA

Assistant of the Department of Medical Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Karnaukhova Mykoly str., 53, Rivne, Ukraine, 33000 pavlina0408@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4104-3253

SCOPUS: 58102005200

To cite this article: Mialiuk O., Okseniuk O., Bondar V., Marushchak M., Herasymenko L., Nevhadovska P. (2025). Vplyv optymizmu na yakist zhyttia patsientiv z KhOZL [The impact of optimism on the quality of life of patients with COPD]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 108–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-108>

THE IMPACT OF OPTIMISM ON THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COPD

Actuality. Optimism as a personality trait is increasingly being considered an important factor influencing the course of chronic diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Accumulating scientific evidence suggests that an optimistic outlook is associated with better lung function, higher quality of life, fewer depressive symptoms, and positive health behaviors.

The purpose of the study is to summarize the available scientific data on the impact of optimism on the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. Review of modern scientific periodicals according to a given topic.

Research results. Several studies have shown that optimism as a stable personality trait is associated with better clinical outcomes in patients with chronic respiratory diseases, including chronic obstructive pulmonary disease. Optimistic people are more likely to demonstrate healthy behaviors (smoking cessation, physical activity, balanced diet), have lower levels of anxiety and depression, which significantly affects the course of the disease. Prospective data suggest that higher levels of optimism are associated with slower decline in lung function, lower rates of hospitalizations, and better quality of life. In addition, cognitive-behavioral interventions can increase levels of optimism, which opens new possibilities for improving the interdisciplinary approach to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusion. Psychological factors, including optimism and self-efficacy, play a key role in shaping effective behavioral strategies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. High levels of optimism contribute to better adaptation to the disease, adherence to treatment recommendations, and improved quality of life.

Key words: COPD, lungs, optimism, quality of life, cognitive behavioral therapy.

Вступ. Актуальність. Оптимізм – це риса особистості, яка характеризується позитивним очікуванням того, що в майбутньому відбудуться хороші речі (Chen, 2025). Емпіричні дослідження показали, що люди з вищим рівнем оптимізму мають більше шансів на успіх (COPD Gene Investigators, 2021, pp. 1–10). Оптимізм також сприяє поведінці, що покращує здоров'я, як-от відмова від куріння, фізичне навантаження або здорове харчування (Hart, 2023, p. e2344030). Спостерігалася зворотна кореляція між оптимізмом і депресивними симптомами (Redelmeier & Namakian, 2023; Paat, 2024). Ба більше, у нещодавньому метааналізі було повідомлено про позитивні зв'язки між оптимізмом і сприятливими показниками фізичного здоров'я, особливо пов'язаними із серцево-судинними подіями та легеневою патологією (Bouloukaki, 2024; McCormack, 2024). Зв'язок між оптимізмом та функцією легень досліджувався проспективно протягом 8 років у рамках дослідження нормативного старіння Управлінням у справах ветеранів; чоловіки з вищим оптимізмом мали кращі показники функціонування легень і повільніші темпи їх зниження. Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) часто мають супутні патології, які суттєво впливають на перебіг ХОЗЛ, включно із частою госпіталізацією та передчасною смертю (Kubzansky, 2002; Sode, 2011).

Серед супутніх захворювань депресія та тривога ускладнюють перебіг ХОЗЛ і негативно впливають на соціальне функціонування, якість життя та використання медичних послуг (Dalal, 2011, pp. 293–299). Також симптоми депресії та тривоги часто перетинаються із симптомами ХОЗЛ, що погіршує ідентифікацію цих станів. Хоча оптимізм пов'язаний із депресією та тривогою, його позитивний вплив на здоров'я не залежить від цих психосоціальних факторів (Chen, 2024, pp. 288–306).

Оптимізм частково є спадковим, але також залежить від соціально-структурних факторів (European

Respiratory Society, 2023; Genetic Epidemiology of COPD Investigators, 2022, p. 19). Кілька рандомізованих досліджень показали, що когнітивно-поведінкова терапія може змінювати рівень оптимізму та покращувати якість життя (Armstrong, 2023; Wileman, 2025). Попри це, оцінка оптимізму в клінічній практиці проводиться рідко, хоча він є потенційною мішенню для клінічного втручання в межах когнітивно-поведінкової терапії для покращення результатів лікування хронічних респіраторних захворювань. Оскільки інтерес до психологічних чинників у медицині зростає, актуальним є систематичне узагальнення знань про роль оптимізму в перебігу хронічних захворювань легень. У зв'язку із цим метою дослідження є узагальнення й аналіз сучасних наукових даних щодо впливу рівня оптимізму, позитивного мислення та психологічних установок на якість життя, адаптаційні можливості та перебіг ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження. Цей огляд було проведено відповідно до принципів наративного аналізу літератури. Для пошуку релевантних джерел використовували бази даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. До аналізу включали статті, опубліковані переважно в період 2015–2025 років, із фокусом на роботах останніх п'яти років. Враховували як оригінальні дослідження, так і систематичні огляди та метааналізи. Відібрано 44 публікації, які відповідали критеріям включення: із чітко описаними методами дослідження й оцінкою якості життя або психологічного стану пацієнтів з ХОЗЛ. У включених дослідженнях рівень оптимізму найчастіше визначали за допомогою стандартизованих психометричних інструментів: Life Orientation Test-Revised (LOT-R) – найпоширеніший опитувальник, що містить 10 пунктів, спрямованих на вимірювання загальної схильності до позитивних очікувань. Optimism-Pessimism Scale (OPS) та Revised Optimism-Pessimism Scale (R-OPS) – для деталізованої оцінки балансу між

оптимістичними та песимістичними настановами. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) використовувався для непрямої оцінки оптимізму через емоційний фон. Виключалися роботи без повного тексту або з низьким рівнем доказовості. Основну увагу приділено дослідженням, у яких розглядалася роль оптимізму, когнітивно-поведінкової терапії або позитивної психології у пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями. Аналіз джерел здійснювався з урахуванням дизайну досліджень, вибірки, результатів та обмежень.

Результати дослідження та їх обговорення.

У сучасних дослідженнях все більше уваги приділяється впливу психосоціальних факторів, зокрема оптимістичних очікувань пацієнтів, на перебіг ХОЗЛ і пов'язану з ними якість життя. Оптимізм як особистісна риса характеризується позитивним очікуванням того, що в майбутньому відбудуться хороші речі, і його рівень відіграє важливу роль у прогнозі перебігу хронічних соматичних захворювань (Hart, 2023, р. e2344030). Доведено, що люди з вищим рівнем оптимізму мають більше шансів на успішну адаптацію до хвороби, демонструють здоровішу поведінку, кращу схильність до лікування, зниження симптомів депресії та тривоги (Hart, 2023, р. e2344030), що особливо важливо для пацієнтів із ХОЗЛ. Більш високий рівень оптимізму асоціюється з менш вираженими респіраторними симптомами, кращою фізичною активністю та більшою задоволеністю життям (Hart, 2023, р. e2344030). У проаналізованих дослідженнях рівень оптимізму зазвичай визначався за допомогою стандартизованих психометричних шкал, зокрема Life Orientation Test-Revised (LOT-R), Optimism-Pessimism Scale (OPS), Revised OPS (R-OPS), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), а також опитувальників типу PRO-Pall та PROM. Згідно з даними літератури, високий рівень оптимізму відповідає показникам понад 16–18 балів за шкалою LOT-R (діапазон 0–24 бали) або понад 70-й перцентиль за OPS/R-OPS, тоді як помірний рівень оптимізму фіксується в межах 12–16 балів LOT-R, а низький рівень – менше за 12 балів (Armstrong, 2023, р. 00074). Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ, у яких середній показник оптимізму за LOT-R перевищував 16 балів, демонстрували достовірно вищі показники якості життя за шкалами PROM (на 12–18%), нижчий рівень тривожності (на 15%) та кращу фізичну активність порівняно з групами з низьким рівнем оптимізму (Armstrong, 2023, р. 00074). Це свідчить про те, що психологічний ресурс оптимізму має клінічно значущий вплив на якість життя пацієнтів із ХОЗЛ, підтверджений

валідованими психометричними показниками (Armstrong, 2023, р. 00074). Разом із тим результати недавніх досліджень демонструють, що надмірно оптимістичні очікування щодо перебігу захворювання можуть мати парадоксальний негативний вплив на якість життя пацієнтів із ХОЗЛ. Як зазначає J. L. Hart, пульмонолог і доцент кафедри пульмонології, алергології та реанімації Медичної школи Перельмана Університету Пенсильванії, попри значні зусилля, спрямовані на покращення комунікації між лікарями та пацієнтами щодо прогнозу, більшість пацієнтів із ХОЗЛ не обговорюють із лікарем очікуване майбутнє стосовно фізичного чи емоційного здоров'я (Overoptimistic expectations of future symptoms linked to reduced quality of life in COPD. Daily Medical News, Free CME and Clinical Guidance, 2025). Зокрема, у дослідженні за участю 207 пацієнтів (середній вік 65,5 року; 58% жінок; 57% афроамериканців) було продемонстровано, що пацієнти часто мають надмірно оптимістичні очікування щодо зменшення задишки та покращення емоційного стану протягом 3, 12 і 24 місяців, що не відповідало їхньому реальному стану хвороби (Andrianopoulos, 2021, р. 106478, Overoptimistic expectations of future symptoms linked to reduced quality of life in COPD. Daily Medical News, Free CME and Clinical Guidance, 2025). Такий розрив між очікуваннями та реальністю, за даними опитувальника респіраторних захворювань Святого Георгія, був асоційований зі зниженням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (Overoptimistic expectations of future symptoms linked to reduced quality of life in COPD. Daily Medical News, Free CME and Clinical Guidance, 2025). Дослідники відзначили, що понад 80 % пацієнтів не обговорювали зі своїми лікарями тривалість життя, а понад половина – не обговорювали емоційний стан. Водночас неточні очікування щодо перебігу симптомів, особливо надмірний оптимізм стосовно задишки або емоційного благополуччя, виявилися пов'язаними із гіршими показниками якості життя через 3, 12 та 24 місяці спостереження. Пацієнти, які мали завищені очікування щодо покращення дихання, демонстрували гірші результати за шкалою якості життя. Схожі результати спостерігалися і в тих пацієнтів, які очікували зниження негативних емоцій, але стикнулися з погіршенням емоційного стану (Andrianopoulos, 2021, р. 106478). Отже, завищені оптимістичні очікування без належного обговорення з лікарем реального перебігу хвороби можуть негативно впливати на суб'єктивне сприйняття якості життя пацієнтів із ХОЗЛ. Водночас помірний, адаптивний оптимізм

залишається важливим фактором підтримки психологічного та фізичного благополуччя таких пацієнтів, покращуючи адаптацію до хронічної патології (Rozenberg, 2024, р. 721–732). З огляду на це подальші дослідження зосереджуються на розробці стратегій покращення комунікації між пацієнтами та лікарями, а також на залученні пацієнтів до реалістичного прогнозування свого стану. Як зазначає Hart, наразі триває нове дослідження за участю ширшої вибірки пацієнтів, у тому числі із сільських регіонів США, яке фіксує фактичні комунікативні практики лікарів і пацієнтів щодо прогнозу ХОЗЛ, що дасть змогу глибше зрозуміти механізми впливу очікувань на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів (Hart, 2023, р. e2344030). Оптимізм є фактором, що піддається модифікації, із сильним зв'язком між станом здоров'я та смертністю. Взагалі відомо, що респіраторні симптоми та якість життя за наявності ХОЗЛ негативно корелюють із функцією легень. Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) для пацієнтів із ХОЗЛ була запропонована в одному дослідженні для зниження тривожності, депресії, задишки та покращення якості життя (Ma, 2019, р. 101071). Традиційна КПТ для розладів настрою зосереджена на вирішенні проблем. Однак позитивна КПТ для оптимізму зосереджена на відчутті позитивних емоцій, залученості вдома та на роботі, а також на переживанні позитивних емоцій і досягнень (Geschwind, 2019, pp. 119–130); дослідження оптимізму може забезпечити інноваційну можливість втручання в поєднанні з легеневою реабілітацією для покращення якості життя та результатів за наявності ХОЗЛ. Тяжкість ХОЗЛ класифікується на основі частоти загострень протягом останніх 12 місяців та функціонального стану, включно із симптомами та якістю життя, на додаток до функції легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2024). Позитивний прогноз може впливати на функціональні результати ХОЗЛ; вирішення психосоціальних аспектів захворювання є важливим і недостатньо вивченим аспектом лікування ХОЗЛ. Психологічні фактори можуть здійснювати свій вплив як через непрямі поведінкові механізми, так і через прямі фізіологічні механізми. Фізична активність, здорове харчування та відмова від куріння – це сприятливі для здоров'я моделі поведінки, пов'язані з оптимізмом. Більш активні тенденції до вирішення проблем оптимістичних людей можуть бути корисними для зменшення ризику загострення, подолання та зняття стресу, а також для покращення загальної якості здоров'я. Крім того, оптимізм може впливати на дотримання режиму приймання ліків за стабіль-

ного ХОЗЛ. Також оптимізм може потенційно впливати на патобіологію ХОЗЛ безпосередньо через модуляцію імунної функції різними медіаторами (Segerstrom, 2010, pp. 448–455). Оскільки ХОЗЛ є хронічним захворюванням, ці патофізіологічні механізми можуть безпосередньо впливати на функціональний стан дихальної системи й ефективність терапії. Успадкування оптимізму оцінюється на рівні 25%; інакше кажучи, хоча є генетичні особливості, оптимізму можна навчитися та на нього можна впливати за різних захворювань. Оптимістично налаштовані люди легше адаптуються до хронічних захворювань, включно з ХОЗЛ, зберігають активність, соціальні зв'язки та віру в краще майбутнє, що позитивно позначається на їхньому загальному самопочутті та якості життя (Mousing, 2018; Campbell, 2022; Carfora, 2022). Проведені дослідження показують, що застосування інструментів оцінки стану пацієнтів, як-от PRO-Pall (Patient Reported Outcomes for Palliative Care), сприяє підвищенню саморефлексії, усвідомленню власних фізичних і психоемоційних проблем, а також стимулює відвертість під час консультацій із медичними працівниками (Mousing, 2018; Campbell, 2022; Carfora, 2022). Це особливо важливо для пацієнтів із ХОЗЛ, адже вони часто мають приховані проблеми, пов'язані з депресією, самотністю, страхом майбутнього, які безпосередньо впливають на перебіг захворювання, але не завжди озвучуються в умовах медичних консультацій (Mousing, 2018; Campbell, 2022; Carfora, 2022). Оптимістично налаштовані пацієнти частіше усвідомлюють необхідність підтримувати фізичне та психоемоційне здоров'я, легше адаптуються до змін, спричинених хворобою, і схильні до відвертішого діалогу з медичним персоналом (Rai, 2020; Woo, 2023). Доведено, що використання PROM (Patient-Reported Outcome Measures) полегшує комунікацію між пацієнтом і медичним працівником, дає змогу виявити приховані проблеми, зокрема психосоціальні аспекти, які часто замовчуються через почуття сорому або страх стигматизації (Rai, 2020; Woo, 2023). Оптимізм пацієнтів позитивно корелює з їхньою готовністю до відкритої комунікації, дотриманням режиму лікування та стратегіями адаптації до хронічного захворювання (Wakefield, 2021; Barreto, 2022). Це є суттєвим для пацієнтів із ХОЗЛ, які часто уникають розмов про важкі теми, як-от самотність, сексуальне здоров'я, депресія, психоемоційний стан, через низьку медичну грамотність або переконання, що ці питання не стосуються їхнього основного діагнозу (Wakefield, 2021; Barreto, 2022). Водночас дослідження вказують, що пацієнти з ХОЗЛ потребу-

ють відкритого діалогу, ініційованого медичним персоналом, який готовий обговорювати не лише фізичний стан, а й цілісні потреби пацієнта (Omachi, 2013; O'Connor, 2019; Roodbeen, 2020; Wahl, 2021; Ture, 2022). Така комунікація допомагає зменшити психологічний тиск, зумовлений невизначеністю перебігу захворювання, страхом перед загостреннями та недостатньою поінформованістю щодо лікування. Вона сприяє зміцненню довіри до медичних працівників і загальному покращенню якості життя. Встановлено, що медична грамотність пацієнтів із ХОЗЛ часто є недостатньою, що негативно впливає як на розуміння ними медичної інформації, так і на ефективність взаємодії з медичним персоналом (Omachi, 2013; O'Connor, 2019; Roodbeen, 2020; Wahl, 2021; Ture, 2022).

Пацієнти з низькою медичною грамотністю рідше розкривають свої емоційні переживання, що може погіршити їхній психоемоційний стан (Omachi, 2013; O'Connor, 2019; Roodbeen, 2020; Wahl, 2021; Ture, 2022). Використання PRO-Pall сприяє виявленню таких прихованих проблем, стимулює пацієнтів до рефлексії, відкриття та побудови довірливих стосунків з медичними працівниками, що є особливо важливим для пацієнтів із негативним життєвим досвідом чи вразливим психоемоційним станом (Omachi, 2013; O'Connor, 2019; Roodbeen, 2020; Wahl, 2021; Ture, 2022). Результати останніх робіт демонструють, що відкриті обговорення проблем пацієнтів, як-от тривога, депресія, гнів, провина, самотність, призводять до нового рівня розуміння власного стану, зменшують психологічний тягар і сприяють формуванню позитивного погляду на життя з ХОЗЛ (Engel, 2023, pp. 890–913). Це особливо важливо для пацієнтів на пізніх стадіях захворювання, коли паліативна підтримка має бути спрямована не лише на полегшення фізичних симптомів, а й на забезпечення емоційного комфорту та відчуття сенсу життя.

Окрему увагу слід приділити тому, що пацієнти з високим рівнем оптимізму (за шкалою LOT-R – понад 24 бали) краще оцінюють свій фізичний стан, активно беруть участь у контролі симптомів, менш схильні до уникання проблемних тем і з більшою довірою ставляться до персоналу (Mol, 2023, pp. 1–17). Водночас позитивний психоемоційний стан зменшує ризик відчуження, ізоляції, сприяє підвищенню соціальної активності та якості життя загалом (Mol, 2023, pp. 1–17). Залучення пацієнтів із ХОЗЛ до активного обговорення всіх аспектів життя, які їх турбують, включно з психосоціальними, є важливим елементом сучасної персоналізованої медицини. Інструменти на кшталт PRO-Pall сприяють

формуванню довіри між пацієнтом і лікарем, стимулюють відвертість та сприяють відкритому діалогу, який є необхідним для підвищення якості життя пацієнтів (Mol, 2023, pp. 1–17).

Існують дослідження, які демонструють, що зв'язок між функцією легень та якістю життя у пацієнтів із ХОЗЛ значною мірою опосередковується такими психологічними чинниками, як самоефективність та оптимізм (Dennett, 2021, p. CD013384). Акцентується увага на тому, що позитивна кореляція між цими психосоціальними характеристиками та показниками якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (Health-Related Quality of Life – HRQoL), є істотно вищою, ніж зв'язок між якістю життя та традиційними фізіологічними маркерами тяжкості захворювання, як-от об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁ – forced expiratory volume in one second) (Dennett, 2021, p. CD013384). Це дає змогу зробити висновок, що пацієнти з нижчим рівнем оптимізму частіше сприймають свій стан здоров'я та якість життя як гірші, навіть за умов однакової об'єктивної тяжкості обструктивних порушень дихання. У нещодавніх дослідженнях також встановлено, що те, як пацієнти самі оцінюють свої фізичні обмеження, пов'язано з рівнем їхньої самоефективності та якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям (Dennett, 2021, p. CD013384). Це означає, що суб'єктивне уявлення людини про свої можливості справлятися із симптомами хвороби значною мірою впливає на те, як вона сприймає своє здоров'я загалом і наскільки відчуває себе життєздатною.

Ці результати узгоджуються з положеннями соціально-когнітивної теорії Bandura (Bandura, 1997), яка наголошує на вагомій ролі психологічних механізмів у формуванні поведінкових стратегій у пацієнтів із хронічними захворюваннями. Відповідно до цієї моделі, висока самоефективність та оптимізм сприяють формуванню активних стратегій подолання труднощів, що, зі свого боку, знижує сприйняття пацієнтом функціональних обмежень і покращує показники якості життя. Відомі подібні результати за участю пацієнтів із ХОЗЛ, у яких встановлено стійкий зв'язок між рівнем оптимізму та якістю життя (Dennett, 2021, p. CD013384). У деяких дослідженнях зазначено, що саме показники очікувань пацієнтів щодо власного оптимізму можуть слугувати надійними предикторами життєздатності пацієнтів упродовж п'ятирічного періоду (Lareau, 2025, p. 750). У низці сучасних досліджень підкреслюється, що визначення рівня оптимізму в пацієнтів із ХОЗЛ має практичне значення для пояснення поведінкових моделей пацієнтів, зокрема, у питанні

нях дотримання медичних рекомендацій, адаптації до перебігу хвороби й оцінки ризику загострень (Zhang, 2024, pp. 1346–1361). Ці психосоціальні характеристики дають можливість лікарям прогнозувати, наскільки пацієнт здатен ефективно впоратися зі своїм станом, запобігати загостренням і контролювати прояви респіраторної недостатності (Zhang, 2024, pp. 1346–1361). Віра пацієнтів у власні можливості перетворювати знання про захворювання на конкретні дії для покращення самопочуття визнається важливим напрямом психологічної підтримки з огляду на її безпосередній вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) (Zhang, 2024, pp. 1346–1361). Накопичені наукові дані та клінічний досвід свідчать, що інтервенції, спрямовані на підвищення рівня оптимізму в пацієнтів із ХОЗЛ, є ефективним засобом зміни поведінки в напрямі здорового способу життя та підвищення лояльності до лікувальних рекомендацій (Zhang, 2024, pp. 1346–1361).

Наукові дані свідчать, що рівень самоефективності й оптимізму в пацієнтів із ХОЗЛ може бути підвищено за допомогою спеціальних інтервенційних стратегій, зокрема методів систематичної десенсибілізації, подолання страхів ф побоювань пацієнта, а також програм навчання самоконтролю (Lan, 2024, pp. 231–237). Останні можуть передбачати структуровані навчальні вправи, спрямовані на формування та закріплення поведінкових навичок, які сприяють підвищенню оптимізму, відмові від шкідливих звичок і формуванню більш конструктивного ставлення до симптомів задишки (Lan, 2024, pp. 231–237). У випадках наявності виражених психологічних порушень ці

методи можуть бути доповнені когнітивно-поведінковою терапією (Lan, 2024, pp. 231–237). Таким чином, для забезпечення комплексної оцінки стану здоров'я та ефективнішого, персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із ХОЗЛ доцільно поєднувати як біомедичні, так і психосоціальні стратегії.

Висновки.

1. Психологічні чинники, зокрема оптимізм і віра у власні можливості, мають значний вплив на перебіг ХОЗЛ, оскільки визначають рівень адаптації пацієнтів до хвороби, їхню прихильність до лікування та здатність підтримувати належну якість життя.

2. Пацієнти, які демонструють вищий рівень оптимізму (понад 24 бали за шкалою Life Orientation Test-Revised), зазвичай мають кращі результати в контролі симптомів, менш виражене відчуття задишки, вищу фізичну активність і менший ризик госпіталізацій. Водночас надмірно оптимістичні очікування без належного усвідомлення тяжкості захворювання або без чіткої комунікації з лікарем можуть призводити до заниження суб'єктивної оцінки ризиків і, зрештою, до погіршення якості життя.

3. Оцінка рівня оптимізму може бути використана як прогностичний інструмент для індивідуалізації плану лікування. Запровадження цілеспрямованих психосоціальних втручань (психоосвіта, когнітивно-поведінкова терапія, групи підтримки) здатне оптимізувати психоемоційний стан пацієнтів, що в комплексі з медичними методами сприятиме покращенню довгострокових результатів терапії ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

- Chen Y., Kubzansky L. D., Kim E. S., VanderWeele T. J. The distribution of optimism across sociodemographic groups in 22 countries. *medRxiv*. 2025. <https://doi.org/10.1101/2025.03.14.25323964>.
- COPD Gene Investigators. Optimism is associated with respiratory symptoms and functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2021. № 22. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01922-6>.
- Hart J. L., Summer A. E., Ogunduyile L., et al. Accuracy of expected symptoms and subsequent quality of life measures among adults with COPD. *JAMA Network Open*. 2023. Vol. 6 (11). e2344030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.44030>.
- Paat Y. F., Hope T. L., Ferreira Pinto J. B., Olvera Alvarez H. A bio psycho social approach to understanding optimism and pessimism in response to stress. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*. 2024. Vol. 14 (10). P. 2671–2685. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14100176>.
- Redelmeier D. A., Namakian S. The planning fallacy in patients with chronic lung disease. *JAMA Network Open*. 2023. Vol. 6 (11). e2343988. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43988>.
- Bouloukaki I., Christodoulakis A., Margetaki K., Tsiligianni I. Association of lifestyle behaviors with quality of life in patients with COPD: A cross-sectional study in primary care. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13 (16). 4793. <https://doi.org/10.3390/jcm13164793>.
- McCormack M., Paczkowski R., Gronroos N. N., et al. Outcomes of patients with COPD treated with ICS/LABA before and after initiation of single-inhaler triple therapy. *Advances in Therapy*. 2024. Vol. 41 (3). P. 1245–1261. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02776-8>.
- Kubzansky L. D., Wright R. J., Cohen S., Weiss S., Rosner B., Sparrow D. Breathing easy: a prospective study of optimism and pulmonary function in the normative aging study. *Annals of Behavioral Medicine*. 2002. Vol. 24 (4). P. 345–353. https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2404_11.
- Sode B. F., Dahl M., Nordestgaard B. G. Myocardial infarction and other comorbidities with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide study of 7.4 million individuals. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. P. 2365–2375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr338>.

- Dalal A. A., Shah M., Lunacsek O., Hanania N. A. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011. Vol. 8 (4). P. 293–299. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.586659>.
- Chen X., Guo Y., Zhang T., Lin J., Ding X. Effects of cognitive behavioral therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews on Evidence Based Nursing*. 2024. Vol. 21 (3). P. 288–306. <https://doi.org/10.1111/wvn.12667>.
- European Respiratory Society. Cognitive behavioural therapy combined with physical activity behavioural modification strategies during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2023. Vol. 9 (5). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.OA3626>.
- Genetic Epidemiology of COPD Investigators. Optimism is associated with respiratory symptoms and functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2022. Vol. 23. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01999-7>.
- Wileman V., Steed L., Pinnock H., Kelly M., Sohanpal R., Heslop Marshall K., Taylor S. Tailored psychological intervention for anxiety or depression in COPD (TANDEM): a randomized controlled trial. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2025. Vol. 35 (1). P. 11. <https://doi.org/10.1038/s41533-024-00445-3>.
- Armstrong M., Hume E., McNeillie L., Vogiatzis U. Pulmonary rehabilitation with and without cognitive behavioural therapy and behavioural modification strategies for physical activity in COPD. *ERJ Open Research*. 2023. Vol. 9. 00074-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00074-2023>.
- Overoptimistic expectations of future symptoms linked to reduced quality of life in COPD. *Daily Medical News, Free CME and Clinical Guidance*. 2025. URL: <https://www.healio.com/news/pulmonology/20231207/overoptimistic-expectations-of-future-symptoms-linked-to-reduced-quality-of-life-in-copd> (дата звернення: 04.08.2025).
- Andrianopoulos V., Gloeckl R., Schneeberger T., et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COPD patients with mild cognitive impairment – a pilot study. *Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 185. P. 106478. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106478>.
- Rozenberg D., Reid W. D., Camp P., Campos J. L., Dechman G., Davenport P. W., Egan H., Fisher J. H., Guenette J. A., Gold D., Goldstein R. S., Goodridge D., Janaudis-Ferreira T., Kaplan A. G., Langer D., Marciniuk D. D., Moore B., Orchanian-Cheff A., Otoo-Appiah J., Pepin V., ... Wentlandt K. Translating the interplay of cognition and physical performance in COPD and interstitial lung disease: Meeting report and literature review. *Chest*. 2024. Vol. 166 (4). P. 721–732. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.05.027>.
- Ma R. C., Yin Y. Y., Wang Y. Q., Liu X., Xie J. Effectiveness of cognitive behavioural therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2019. Vol. 38. P. 101071. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101071>.
- Geschwind N., Arntz A., Bannink F., Peeters F. Positive cognitive behavior therapy in the treatment of depression: A randomized order within-subject comparison with traditional cognitive behavior therapy. *Behaviour Research and Therapy*. 2019. Vol. 116. P. 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.03.005>.
- Farver-Vestergaard I., O'Toole M. S., O'Connor M., et al. Mindfulness-based cognitive therapy in COPD: A cluster randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51 (2). P. 170. <https://doi.org/10.1183/13993003.02082-2017>.
- Segerstrom S. C., Sephton S. E. Optimistic expectancies and cell-mediated immunity: The role of positive affect. *Psychological Science*. 2010. Vol. 21 (3). P. 448–455. <https://doi.org/10.1177/0956797610362061>.
- Hinz A., Sander C., Glaesmer H., Brähler E., Zenger M., Hilbert A., Kocalevent R. D. Optimism and pessimism in the general population: Psychometric properties of the Life Orientation Test (LOT-R). *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2017. Vol. 17 (2). P. 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.02.003>.
- Campbell R., Ju A., King M. T., Rutherford C. Perceived benefits and limitations of using patient-reported outcome measures in clinical practice with individual patients: A systematic review of qualitative studies. *Quality of Life Research*. 2022. Vol. 31 (6). P. 1597–1620. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-03003-z>.
- Carfora L., Foley C. M., Hagi-Diakou P., Lesty P. J., Sandstrom M. L., Ramsey I., et al. Patients' experiences and perspectives of patient-reported outcome measures in clinical care: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *PLoS One*. 2022. Vol. 17 (4). P. e0267030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267030>.
- Mousing C. A., Timm H., Kirkevold M., Lomborg K. Receiving home care and communicating about COPD-related concerns and palliative care: A qualitative study of the patient perspectives. *Nordisk Sygeplejeforskning*. 2018. Vol. 8 (2). P. 107–121. <https://doi.org/10.18261/issn.1892-2686-2018-02-03>.
- Woo S., Veliz P., Arnault D. M. S., Struble L. M., Earl A., Larson J. L. Development and preliminary psychometric evaluation of the COPD-related stigma scale. *Heart & Lung*. 2023. Vol. 61. P. 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.04.006>.
- Rai S. S., Syurina E. V., Peters R. M. H., Putri A. I., Zweekhorst M. B. M. Non-communicable diseases-related stigma: A mixed-methods systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17 (18). P. 6657. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186657>.
- Barreto M., van Breen J., Victor C., Hammond C., Eccles A., Richins M. T., et al. Exploring the nature and variation of the stigma associated with loneliness. *Journal of Social and Personal Relationships*. 2022. Vol. 39 (9). P. 2658–2679. <https://doi.org/10.1177/02654075221087190>.
- Wakefield E. O., Puhl R. M., Litt M. D., Zempsky W. T. “If it ever really hurts, I try not to let them know.” The use of concealment as a coping strategy among adolescents with chronic pain. *Frontiers in Psychology*. 2021. Vol. 12. P. 666275. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.666275>.
- O'Connor R., Muellers K., Arvanitis M., Vicencio D. P., Wolf M. S., Wisnivesky J. P. et al. Effects of health literacy and cognitive abilities on COPD self-management behaviors: A prospective cohort study. *Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 160. P. 105630. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.006>.
- Wahl A. K., Osborne R. H., Larsen M. H., Andersen M. H., Holter I. A., Borge C. R. Exploring health literacy needs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Associations between demographic, clinical variables, psychological well-being and health literacy. *Heart & Lung*. 2021. Vol. 50, No. 3. P. 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.02.007>.

Roodbeen R., Vreke A., Boland G., Rademakers J., van den Muijsenbergh M., Noordman J., et al. Communication and shared decision-making with patients with limited health literacy: Helpful strategies, barriers and suggestions for improvement reported by hospital-based palliative care providers. *PLoS One*. 2020. Vol. 15 (6). P. e0234926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234926>.

Ture D. A., Bhattacharya S., Demirci H., Yildiz T. Health literacy and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: An explorative study. *Frontiers in Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 846768. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.846768>.

Omachi T. A., Sarkar U., Yelin E. H., Blanc P. D., Katz P. P. Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of General Internal Medicine*. 2013. Vol. 28 (1). P. 74–81. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2177-3>.

Antunes B., Barclay S., Kuhn I., Eagar K., Bausewein C., Murtagh F. et al. Implementing patient-centred outcome measures in palliative care clinical practice for adults (IMPCOM): Protocol for an update systematic review of facilitators and barriers. *F1000Research*. 2023. Vol. 12. P. 224. <https://doi.org/10.12688/f1000research.131479>.

Pieterse A. H., Gulbrandsen P., Ofstad E. H., Menichetti J. What does shared decision making ask from doctors? Uncovering suppressed qualities that could improve person-centered care. *Patient Education and Counseling*. 2023. Vol. 114. P. 107801. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107801>.

Engel M., Kars M. C., Teunissen S. C. C. M., van der Heide A. Effective communication in palliative care from the perspectives of patients and relatives: A systematic review. *Palliative & Supportive Care*. 2023. Vol. 21 (5). P. 890–913. <https://doi.org/10.1017/S1478951523001165>.

Mol M. M., Visser M. J., Rai S. S., Peters R. M. H. Measuring health-related stigma: Exploring challenges and research priorities to improve assessment. *Global Public Health*. 2023. Vol. 18 (1). P. 1–17. <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2264960>.

Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. New York: Freeman, 1997.

Dennett E. J., Janjua S., Stovold E., Harrison S. L., McDonnell M. J., Holland A. E. Tailored or adapted interventions for adults with chronic obstructive pulmonary disease and at least one other long-term condition: A mixed methods review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Vol. 7 (7). P. CD013384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013384.pub2>.

Lareau S., ZuWallack R., Nici L. Increasing quality and quantity of life in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A narrative review with an emphasis on pulmonary rehabilitation. *Life*. 2025. Vol. 15 (5). P. 750. <https://doi.org/10.3390/life15050750>.

Zhang N., Tian Z., Liu X., Yu X., Wang L. Burden, coping and resilience among caregivers for patients with chronic obstructive pulmonary disease: An integrative review. *Journal of Clinical Nursing*. 2024. Vol. 33 (4). P. 1346–1361. <https://doi.org/10.1111/jocn.16954>.

Lan M., Yang L., Zhang H., Su A., Yin Q., Li J. A structural equation model of the relationship between symptom burden, psychological resilience, coping styles, social support, and psychological distress in elderly patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease in China. *Asian Nursing Research*. 2024. Vol. 18 (3). P. 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2024.06.003>.

REFERENCES

Chen, Y., Kubzansky, L. D., Kim, E. S., & VanderWeele, T. J. (2025). The distribution of optimism across sociodemographic groups in 22 countries. *medRxiv*, 2025. <https://doi.org/10.1101/2025.03.14.25323964>.

COPD Gene Investigators (2021). Optimism is associated with respiratory symptoms and functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 22, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01922-6>.

Hart, J. L., Summer, A. E., Ogunduyile, L., et al. (2023). Accuracy of expected symptoms and subsequent quality of life measures among adults with COPD. *JAMA Network Open*, 6 (11), e2344030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.44030>.

Paat, Y. F., Hope, T. L., Ferreira Pinto, J. B., & Olvera Alvarez, H. (2024). A bio psycho social approach to understanding optimism and pessimism in response to stress. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 14 (10), 2671–2685. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14100176>.

Redelmeier, D. A., & Namakian, S. (2023). The planning fallacy in patients with chronic lung disease. *JAMA Network Open*, 6 (11), e2343988. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43988>.

Bouloukaki, I., Christodoulakis, A., Margetaki, K., & Tsiligianni, I. (2024). Association of lifestyle behaviors with quality of life in patients with COPD: A cross-sectional study in primary care. *Journal of Clinical Medicine*, 13 (16), 4793. <https://doi.org/10.3390/jcm13164793>.

McCormack, M., Paczkowski, R., Gronroos, N.N., et al. (2024). Outcomes of patients with COPD treated with ICS/LABA before and after initiation of single-inhaler triple therapy. *Advances in Therapy*, 41 (3), 1245–1261. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02776-8>.

Kubzansky, L.D., Wright, R.J., Cohen, S., Weiss, S., Rosner, B., & Sparrow, D. (2002). Breathing easy: a prospective study of optimism and pulmonary function in the normative aging study. *Annals of Behavioral Medicine*, 24 (4), 345–353. https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2404_11.

Sode, B.F., Dahl, M., & Nordestgaard, B.G. (2011). Myocardial infarction and other comorbidities with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide study of 7.4 million individuals. *European Heart Journal*, 32, 2365–2375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr338>.

Dalal, A.A., Shah, M., Lunacsek, O., & Hanania, N.A. (2011). Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8 (4), 293–299. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.586659>.

Chen, X., Guo, Y., Zhang, T., Lin, J., & Ding, X. (2024). Effects of cognitive behavioral therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews on Evidence Based Nursing*, 21 (3), 288–306. <https://doi.org/10.1111/wvn.12667>.

European Respiratory Society (2023). Cognitive behavioural therapy combined with physical activity behavioural modification strategies during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 9 (5). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.OA3626>.

- Genetic Epidemiology of COPD Investigators (2022). Optimism is associated with respiratory symptoms and functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 23, 19. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01999-7>.
- Wileman, V., Steed, L., Pincock, H., Kelly, M., Sohanpal, R., Heslop Marshall, K., & Taylor, S. (2025). Tailored psychological intervention for anxiety or depression in COPD (TANDEM): a randomized controlled trial. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 35 (1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41533-024-00445-3>.
- Armstrong, M., Hume, E., McNeillie, L., & Vogiatzis, U. (2023). Pulmonary rehabilitation with and without cognitive behavioural therapy and behavioural modification strategies for physical activity in COPD. *ERJ Open Research*, 9, 00074-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00074-2023>.
- Overoptimistic expectations of future symptoms linked to reduced quality of life in COPD (2025). Daily Medical News, Free CME and Clinical Guidance. Retrieved August 4, 2025, from <https://www.healio.com/news/pulmonology/20231207/overoptimistic-expectations-of-future-symptoms-linked-to-reduced-quality-of-life-in-copd>.
- Andrianopoulos, V., Gloeckl, R., Schneeberger, T., et al. (2021). Benefits of pulmonary rehabilitation in COPD patients with mild cognitive impairment – a pilot study. *Respiratory Medicine*, 185, 106478. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106478>.
- Rozenberg, D., Reid, W.D., Camp, P., Campos, J.L., Dechman, G., Davenport, P.W., Egan, H., Fisher, J.H., Guenette, J.A., Gold, D., Goldstein, R.S., Goodridge, D., Janaudis-Ferreira, T., Kaplan, A.G., Langer, D., Marciniuk, D.D., Moore, B., Orchanian-Cheff, A., Otoo-Appiah, J., Pepin, V., ... Wentlandt, K. (2024). Translating the interplay of cognition and physical performance in COPD and interstitial lung disease: Meeting report and literature review. *Chest*, 166 (4), 721–732. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.05.027>.
- Ma, R.C., Yin, Y.Y., Wang, Y.Q., Liu, X., & Xie, J. (2019). Effectiveness of cognitive behavioural therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 38, 101071. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101071>.
- Geschwind, N., Arntz, A., Bannink, F., & Peeters, F. (2019). Positive cognitive behavior therapy in the treatment of depression: A randomized order within-subject comparison with traditional cognitive behavior therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 116, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.03.005>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2024). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report). <https://goldcopd.org/2024-report/>.
- Segerstrom, S.C., & Sephton, S.E. (2010). Optimistic expectancies and cell-mediated immunity: The role of positive affect. *Psychological Science*, 21 (3), 448–455. <https://doi.org/10.1177/0956797610362061>.
- Hinz, A., Sander, C., Glaesmer, H., Brähler, E., Zenger, M., Hilbert, A., & Kocalevent, R. D. (2017). Optimism and pessimism in the general population: Psychometric properties of the Life Orientation Test (LOT-R). *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 17 (2), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.02.003>.
- Campbell, R., Ju, A., King, M. T., & Rutherford, C. (2022). Perceived benefits and limitations of using patient-reported outcome measures in clinical practice with individual patients: A systematic review of qualitative studies. *Quality of Life Research*, 31 (6), 1597–1620. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-03003-z>.
- Carfora, L., Foley, C.M., Hagi-Diakou, P., Lesty, P.J., Sandstrom, M.L., Ramsey, I., et al. (2022). Patients' experiences and perspectives of patient-reported outcome measures in clinical care: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *PLoS One*, 17 (4), e0267030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267030>.
- Mousing, C.A., Timm, H., Kirkevold, M., & Lomborg, K. (2018). Receiving home care and communicating about COPD-related concerns and palliative care: A qualitative study of the patient perspectives. *Nordisk Sygeplejeforskning*, 8 (2), 107–121. <https://doi.org/10.18261/issn.1892-2686-2018-02-03>.
- Woo, S., Veliz, P., Arnault, D.M.S., Struble, L.M., Earl, A., & Larson, J.L. (2023). Development and preliminary psychometric evaluation of the COPD-related stigma scale. *Heart & Lung*, 61, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.04.006>.
- Rai, S.S., Syurina, E.V., Peters, R.M.H., Putri, A.I., & Zweekhorst, M.B.M. (2020). Non-communicable diseases-related stigma: A mixed-methods systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (18), 6657. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186657>.
- Barreto, M., van Breen, J., Victor, C., Hammond, C., Eccles, A., Richins, M. T., et al. (2022). Exploring the nature and variation of the stigma associated with loneliness. *Journal of Social and Personal Relationships*, 39 (9), 2658–2679. <https://doi.org/10.1177/02654075221087190>.
- Wakefield, E.O., Puhl, R.M., Litt, M.D., & Zempsky, W.T. (2021). “If it ever really hurts, I try not to let them know.” The use of concealment as a coping strategy among adolescents with chronic pain. *Frontiers in Psychology*, 12, 666275. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.666275>.
- O'Connor, R., Muellers, K., Arvanitis, M., Vicencio, D.P., Wolf, M.S., Wisnivesky, J.P., et al. (2019). Effects of health literacy and cognitive abilities on COPD self-management behaviors: A prospective cohort study. *Respiratory Medicine*, 160, 105630. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.006>.
- Wahl, A.K., Osborne, R.H., Larsen, M.H., Andersen, M.H., Holter, I.A., & Borge, C.R. (2021). Exploring health literacy needs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Associations between demographic, clinical variables, psychological well-being and health literacy. *Heart & Lung*, 50 (3), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.02.007>.
- Roodbeen, R., Vreke, A., Boland, G., Rademakers, J., van den Muijsenbergh, M., Noordman, J., et al. (2020). Communication and shared decision-making with patients with limited health literacy: Helpful strategies, barriers and suggestions for improvement reported by hospital-based palliative care providers. *PLoS One*, 15 (6), e0234926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234926>.
- Ture, D.A., Bhattacharya, S., Demirci, H., & Yildiz, T. (2022). Health literacy and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: An explorative study. *Frontiers in Public Health*, 10, 846768. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.846768>.
- Omachi, T.A., Sarkar, U., Yelin, E.H., Blanc, P.D., & Katz, P.P. (2013). Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of General Internal Medicine*, 28 (1), 74–81. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2177-3>.

Antunes, B., Barclay, S., Kuhn, I., Eagar, K., Bausewein, C., Murtagh, F., et al. (2023). Implementing patient-centred outcome measures in palliative care clinical practice for adults (IMPCOM): Protocol for an update systematic review of facilitators and barriers. *F1000Research*, 12, 224. <https://doi.org/10.12688/f1000research.131479>.

Pieterse, A.H., Gulbrandsen, P., Ofstad, E.H., & Menichetti, J. (2023). What does shared decision making ask from doctors? Uncovering suppressed qualities that could improve person-centered care. *Patient Education and Counseling*, 114, 107801. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107801>.

Engel, M., Kars, M.C., Teunissen, S.C.C.M., & van der Heide, A. (2023). Effective communication in palliative care from the perspectives of patients and relatives: A systematic review. *Palliative & Supportive Care*, 21 (5), 890–913. <https://doi.org/10.1017/S1478951523001165>.

Mol, M.M., Visser, M.J., Rai, S.S., & Peters, R.M.H. (2023). Measuring health-related stigma: Exploring challenges and research priorities to improve assessment. *Global Public Health*, 18 (1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2264960>.

Bandura, A. (1997). Self-efficacy: The exercise of control. New York: Freeman.

Dennett, E.J., Janjua, S., Stovold, E., Harrison, S.L., McDonnell, M.J., & Holland, A.E. (2021). Tailored or adapted interventions for adults with chronic obstructive pulmonary disease and at least one other long-term condition: A mixed methods review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7 (7), CD013384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013384.pub2>.

Lareau, S., ZuWallack, R., & Nici, L. (2025). Increasing quality and quantity of life in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A narrative review with an emphasis on pulmonary rehabilitation. *Life*, 15 (5), 750. <https://doi.org/10.3390/life15050750>.

Zhang, N., Tian, Z., Liu, X., Yu, X., & Wang, L. (2024). Burden, coping and resilience among caregivers for patients with chronic obstructive pulmonary disease: An integrative review. *Journal of Clinical Nursing*, 33 (4), 1346–1361. <https://doi.org/10.1111/jocn.16954>.

Lan, M., Yang, L., Zhang, H., Su, A., Yin, Q., & Li, J. (2024). A structural equation model of the relationship between symptom burden, psychological resilience, coping styles, social support, and psychological distress in elderly patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease in China. *Asian Nursing Research*, 18 (3), 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2024.06.003>.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2025

Стаття прийнята до друку 11.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Мялюк О.П. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Оксенюк О.Є. – збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме;

Бондар В.С. – участь у написанні статті;

Марущак М.І. – анотації, висновки, резюме, участь в написанні статті;

Герасименко Л.Б. – участь у написанні статті;

Невгадовська П.М. – участь у написанні статті.

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

УДК 613.31:614.777:349.6

Олександр КРАВЧЕНКО

доктор технічних наук, професор кафедри водопостачання та водовідведення, Київський національний університет будівництва і архітектури, просп. Повітряних Сил, 31, м. Київ, Україна, 03037 (akravchenko@iki.org.ua)

ORCID: 0000-0001-6289-0641

SCOPUS: 26633122500

Володимир КОБИЛЯНСЬКИЙ

кандидат технічних наук, доцент кафедри водопостачання, водовідведення і очистки води, Харківський національний університет міського господарства імені О. М. Бекетова, вул. Маршала Бажанова, 17, м. Харків, Україна, 61002 (vodocentr@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6279-2136

Тетяна АРГАТЕНКО

кандидат технічних наук, доцент кафедри водопостачання та водовідведення, Київський національний університет будівництва і архітектури, просп. Повітряних Сил, 31, м. Київ, Україна, 03037 (argatenko.tv@knuba.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2516-2906

SCOPUS: 57346086200

Оксана НЕЧИПОР

кандидат технічних наук, доцент кафедри водопостачання та водовідведення, Київський національний університет будівництва і архітектури, просп. Повітряних Сил, 31, м. Київ, Україна, 03037 (nechypor.om@knuba.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8635-2231

Світлана ПОТАПЕНКО

аспірант кафедри водопостачання та водовідведення, Київський національний університет будівництва і архітектури, просп. Повітряних Сил, 31, м. Київ, Україна, 03037 (psp77779827@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-4221-4048

Бібліографічний опис статті: Кравченко О., Кобилянський В., Аргатенко Т., Нечипор О., Потапенко С. (2025). Аналіз ризиків здоров'ю населення через недотримання вимог ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною». *Фітотерапія. Часопис*, 4, 119–132, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-119>

**АНАЛІЗ РИЗИКІВ ЗДОРОВ'Ю НАСЕЛЕННЯ
ЧЕРЕЗ НЕДОТРИМАННЯ ВИМОГ ДСанПіН 2.2.4-171-10 «ГІГІЄНІЧНІ ВИМОГИ
ДО ВОДИ ПИТНОЇ, ПРИЗНАЧЕНОЇ ДЛЯ СПОЖИВАННЯ ЛЮДИНОЮ»**

Актуальність. Забезпечення населення якісною та безпечною питною водою є однією з фундаментальних передумов збереження громадського здоров'я та санітарно-епідемічної безпеки. Особливе значення при цьому надається централізованому водопостачанню, без якого безпечно й комфортно проживання населення в багатоповерховій забудові є неможливим. Питна вода – це не лише незамінний компонент життєдіяльності людини, але й потенційний фактор передачі збудників інфекційних хвороб і джерело можливого потрапляння до організму токсичних хімічних речовин.

Мета дослідження. Метою цієї статті є комплексний аналіз положень Державних санітарних норм та правил ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», який є основним нормативним документом для забезпечення якості питної води в Україні. Автори прагнуть дослідити потенційні ризики для здоров'я населення, які виникають у разі недотримання встановлених нормативів. Особливу увагу приділено оцінці ризиків для вразливих груп населення, як-от діти, вагітні жінки та люди з імунodefіцитними станами, у контексті споживання забрудненої води. Також метою є проведення порівняльного аналізу українських, європейських і міжнародних стандартів, щоб оцінити рівень узгодженості та виявити ключові розбіжності.

Матеріали та методи. Дослідження базуються на методах системного та порівняльного аналізу, а також на комплексній оцінці якості питної води. Основною методологічною базою слугував детальний аналіз ДСанПіН 2.2.4-171-10, з урахуванням останніх змін, внесених наказами МОЗ України № 341 від 18.02.2022 та № 1984 від 29.11.2024, які стосуються перегляду санітарно-хімічних та радіаційних показників. Порівняльний аналіз проводився з урахуванням міжнародних стан-

дартів, зокрема «Керівних принципів з якості питної води» ВООЗ та Директиви ЄС 2020/2184. Оцінка потенційних медико-біологічних ризиків ґрунтувалася на узагальненні даних із наукової літератури, експертних звітів ВООЗ, ЮНІСЕФ та Агентства з охорони довкілля США (US EPA).

Результати дослідження. У статті проаналізовано три ключові групи показників безпеки води: епідемічну, санітарно-хімічну та радіаційну. Виявлено, що нормативи для мікробіологічних і паразитологічних показників, які забезпечують епідемічну безпеку, є суворими та значною мірою гармонізованими з міжнародними нормами. Аналіз санітарно-хімічних показників показав, що українські норми є більш жорсткими порівняно з рекомендаціями ВООЗ та ЄС, особливо для органолептичних показників і параметрів, які не мають прямого негативного впливу на здоров'я, як-от залізо та загальна жорсткість. Однак для показників із доведеною токсичністю, як-от свинець, миш'як та нітрати, нормативи відповідають міжнародним. Щодо радіаційної безпеки, то останні зміни в ДСанПіН, які вводять концепцію індикативної дози, гармонізують українські норми з підходами ВООЗ та ЄС, що забезпечує більш науково обґрунтовану оцінку сукупного радіологічного ризику.

Висновки. ДСанПіН 2.2.4-171-10 є основоположним документом для захисту громадського здоров'я, оскільки його нормативи охоплюють широкий спектр ризиків – від інфекційних захворювань до хронічної токсичної дії. Посилення вимог і гармонізація з міжнародними стандартами, особливо щодо радіаційної безпеки та токсичних речовин, є позитивним кроком. Проте існують певні розбіжності, особливо щодо індикаторних показників, що свідчить про необхідність подальшої модернізації нормативної бази. Для покращення ситуації потрібно модернізувати системи водопостачання, впроваджувати сучасні технології водопідготовки, посилювати контроль за джерелами забруднення й адаптувати нормативну базу до умов, що склалися, включно з воєнним станом.

Ключові слова: питна вода, якість води, ДСанПіН 2.2.4-171-10, гігієнічні нормативи, ризики для здоров'я, епідемічна безпека, санітарно-хімічна безпека, радіаційна безпека, громадське здоров'я.

Oleksandr KRAVCHENKO

Doctor of Technical Sciences, Professor at the Department of Water Supply and Wastewater Disposal, Kyiv National University of Construction and Architecture, Povitrianykh Syl ave., 31, Kyiv, Ukraine, 03037 (akravchenko@iki.org.ua)

ORCID: 0000-0001-6289-0641

SCOPUS: 26633122500

Volodymyr KOBLYANSKYI

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor at the Department of Water Supply, Wastewater Disposal and Water Treatment, Kharkiv National University of Urban Economy named after O. M. Beketov, Marshal Bazhanov str., 17, Kharkiv, Ukraine, 61002 (vodocentr@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6279-2136

Tetiana ARHATENKO

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor at the Department of Water Supply and Wastewater Disposal, Kyiv National University of Construction and Architecture, Povitrianykh Syl ave., 31, Kyiv, Ukraine, 03037 (argatenko.tv@knuba.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2516-2906

SCOPUS: 57346086200

Oksana NECHYPOR

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor at the Department of Water Supply and Wastewater Disposal, Kyiv National University of Construction and Architecture, Povitrianykh Syl ave., 31, Kyiv, Ukraine, 03037 (nechypor.om@knuba.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8635-2231

Svitlana POTAPENKO

Postgraduate Student at the Department of Water Supply and Wastewater Disposal, Kyiv National University of Construction and Architecture, Povitrianykh Syl ave., 31, Kyiv, Ukraine, 03037 (psp77779827@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-4221-4048

To cite this article: Kravchenko O., Koblyanskyi V., Arhatenko T., Nechypor O., Potapenko S. (2025). Analiz ryzykiv zdoroviu naselennia cherez nedotrymannia vymoh DSanPiN 2.2.4-171-10 "Higienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoj dlia spozhyvannia liudynoiu" [Risk analysis for public health due to non-compliance with the requirements of State Sanitary Norms and Rules (SSRN) 2.2.4-171-10 "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption"]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 119–132, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-119>

RISK ANALYSIS FOR PUBLIC HEALTH DUE TO NON-COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF STATE SANITARY NORMS AND RULES (SSRN) 2.2.4-171-10 "HYGIENIC REQUIREMENTS FOR DRINKING WATER INTENDED FOR HUMAN CONSUMPTION"

Actuality. Providing the population with high-quality and safe drinking water is the only way to preserve the fundamental prerequisites of public health and sanitary and epidemiological safety. Particular importance is attached to centralized water supply, without which safe and comfortable living of the population in multi-storey buildings is impossible. Drinking water is not only an indispensable component of human life, but also represents a factor in the transmission of pathogens and a source of possible exposure to toxic chemicals.

Objective. The purpose of this article is to provide a comprehensive analysis of the provisions of State Sanitary Norms and Rules DSanPiN 2.2.4-171-10 «Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption» which is the main regulatory document for ensuring drinking water quality in Ukraine. The authors aim to investigate the potential public health risks arising from non-compliance with the established standards. Particular attention is paid to assessing the risks for vulnerable population groups, such as children, pregnant women, and people with immunodeficiency, in the context of consuming contaminated water. Another objective is to conduct a comparative analysis of Ukrainian, European, and international standards to evaluate the level of harmonization and identify key discrepancies.

Materials and methods. The research is based on a systematic and comparative analysis, as well as a comprehensive assessment of drinking water quality. The main methodological foundation was a detailed analysis of DSanPiN 2.2.4-171-10, taking into account the latest amendments introduced by the Ministry of Health of Ukraine Orders No. 341 of 18.02.2022 and No. 1984 of 29.11.2024, which concern the revision of sanitary-chemical and radiation indicators. The comparative analysis was conducted with consideration of international standards, particularly the WHO "Guidelines for Drinking-water Quality" and EU Directive 2020/2184. The assessment of potential medical and biological risks was based on a synthesis of data from scientific literature and expert reports from the WHO, UNICEF, and the U.S. Environmental Protection Agency (US EPA).

Results. The article analyzes three key groups of water safety indicators: epidemic, sanitary-chemical, and radiation. It was found that the standards for microbiological and parasitological indicators, which ensure epidemic safety, are strict and largely harmonized with international norms, embracing a «zero tolerance» principle for fecal indicators. The analysis of sanitary-chemical indicators revealed that Ukrainian standards are more stringent compared to WHO and EU recommendations, especially for organoleptic parameters and indicators without a direct negative impact on health, such as iron and total hardness. However, for indicators with proven toxicity, such as lead, arsenic, and nitrates, the standards are consistent with international ones. Regarding radiation safety, the latest changes in DSanPiN, which introduce the concept of an indicative dose, harmonize Ukrainian standards with WHO and EU approaches, providing a more scientifically sound assessment of the cumulative radiological risk.

Conclusions. DSanPiN 2.2.4-171-10 is a fundamental document for public health protection, as its standards cover a wide range of risks – from infectious diseases to chronic toxic effects. The strengthening of requirements and harmonization with international standards, especially regarding radiation safety and toxic substances, is a positive step. Nevertheless, certain discrepancies remain, particularly concerning indicator parameters, which indicates the need for further modernization of the regulatory framework. To improve the situation, it is necessary to modernize water supply systems, introduce modern water treatment technologies, strengthen control over pollution sources, and adapt the regulatory framework to the current conditions, including martial law.

Key words: drinking water, water quality, SSRN 2.2.4-171-10, hygienic standards, health risks, epidemic safety, sanitary-chemical safety, radiological safety, public health.

Вступ. Забезпечення населення якісною та безпечною питною водою є однією з фундаментальних передумов збереження громадського здоров'я та санітарно-епідемічної безпеки. Особливе значення при цьому надається централізованому водопостачанню, яке, на відміну від індивідуальних або децентралізованих систем, забезпечує стабільний контроль якості води, ефективний моніторинг санітарних показників та оперативне реагування на потенційні загрози. Такий підхід дає змогу мінімізувати ризики поширення інфекційних хвороб, зменшити вплив токсичних речовин на організм людини та гарантувати безпечне й комфортне проживання населення, особливо в умовах багатоповерхової забудови. Питна вода – це не лише незамінний компонент життєдіяльності людини, але й потенційний фактор передачі збудників інфекційних хвороб і джерело можливого потрапляння до організму токсичних хімічних речо-

вин (Prüss-Ustün et al., 2014, pp. 894–905; Всесвітня організація охорони здоров'я. Питна вода: факт-лист, 2023). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), значна кількість захворювань у світі пов'язана саме з незадовільною якістю питної води, що призводить до мільйонів випадків захворювань та смертей щорічно, особливо серед дітей (WHO. Guidelines for drinking-water quality. 4th ed., incorporating the 1st addendum, 2017).

В Україні основним нормативно-правовим актом, що визначає гігієнічні вимоги до якості та безпеки питної води, є ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12 травня 2010 року № 400 (із відповідними змінами) (Державні санітарні норми та правила «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною»,

2010, с. 1–55). Документ встановлює гігієнічні нормативи щодо епідемічної, санітарно-хімічної та радіаційної безпеки, органолептичних властивостей і хімічного складу питної води. У 2023 році набув чинності новий наказ МОЗ № 1984, який оновлює підходи до оцінки якості питної води, зокрема в частині впровадження ризик-орієнтованих критеріїв, гармонізованих з європейськими стандартами. У цьому контексті проведений аналіз є першим вітчизняним дослідженням, який системно порівнює положення оновленого українського законодавства (наказ МОЗ № 1984) з вимогами новітньої Директиви ЄС 2020/2184 щодо якості води, призначеної для споживання людиною. Такий підхід дає змогу не лише оцінити відповідність національних норм сучасним міжнародним вимогам, але й виявити прогалини, потенційні ризики та напрями для подальшого вдосконалення нормативної бази. Це підкреслює актуальність, новизну та прикладну значущість дослідження в контексті інтеграції України до європейського регуляторного простору. Дослідження має оглядовий характер з аналітичним компонентом, що передбачає критичний аналіз нормативних положень, їх практичну реалізацію та відповідність міжнародним стандартам.

Актуальність цього дослідження зумовлена необхідністю системного аналізу та санітарно-гігієнічних ризиків, пов'язаних зі споживанням питної води, яка не відповідає чинним стандартам якості та безпеки, а також оцінки ефективності нормативно-правових документів у забезпеченні захисту здоров'я населення.

Метою статті є аналіз ключових положень ДСанПіН 2.2.4-171-10, включно з останніми змінами, ґрунтовний опис потенційних ризиків для здоров'я населення, які можуть виникати в разі недотримання нормативів якості водопровідної води, та порівняльне дослідження окремих показників із відповідними європейськими та міжнародними підходами.

Планування (методологія) досліджень. В основу дослідження покладено метод системного аналізу та порівняльний аналіз з комплексною оцінкою якості питної води. Основною методологічною базою слугував аналіз нормативно-правових актів України, зокрема ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», з урахуванням останніх змін, внесених наказами МОЗ України.

Дослідження було структуровано за такими ключовими напрямками:

Аналіз нормативної бази: проведено детальний розгляд положень ДСанПіН 2.2.4-171-10 та порів-

няльний аналіз його вимог із міжнародними стандартами, а саме з «Керівними принципами з якості питної води» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Директивою (ЄС) 2020/2184 щодо якості води, призначеної для споживання людиною.

Оцінка ризиків для здоров'я: на основі узагальнення даних наукової літератури, експертних звітів ВООЗ, ЮНІСЕФ та Агентства з охорони довкілля США (US EPA) здійснено оцінку потенційних медико-біологічних ризиків для здоров'я населення, які виникають унаслідок вживання води, яка не відповідає гігієнічним нормативам. Особливу увагу приділено впливу мікробіологічних, хімічних і радіологічних забруднювачів на вразливі групи населення.

Аналіз імплементації законодавства щодо якості питної води: розглянуто аспекти імплементації міжнародних норм в українське законодавство, зокрема, в контексті євроінтеграційних процесів та адаптації нормативної бази до умов воєнного стану.

Формулювання висновків: на підставі проведеного аналізу сформульовано висновки щодо рівня гармонізації вітчизняних та міжнародних стандартів, а також надано рекомендації щодо подальшого вдосконалення політики у сфері забезпечення якості питної води з метою захисту громадського здоров'я.

Матеріали та методи. Основним предметом дослідження був текст ДСанПіН 2.2.4-171-10, включно з додатками й офіційними змінами до нього, зокрема, накази МОЗ № 341 від 18.02.2022 (Про затвердження змін до Додатка 2 до Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», 2022, с. 1–10) та № 1984 від 29.11.2024 (Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 листопада 2024 року № 1984, 2024, с. 1–8).

Оцінка потенційних ризиків для здоров'я населення здійснювалася на основі узагальнення даних із наукової літератури, звітів міжнародних організацій (ВООЗ, US EPA), а також експертних знань у галузі гігієни води, токсикології та епідеміології. Застосовувалися методи системного та порівняльного аналізу інформації з метою встановлення зв'язків між забруднювачами, що регламентуються ДСанПіН, та специфічними медико-біологічними наслідками для здоров'я, а також для порівняння українських нормативів із міжнародними стандартами якості питної води (WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda. 4rd ed., 2022, UNICEF. Water Under Fire Volume3: Attacks on water and sanitation services in armed conflict and the impacts on children, 2021).

Результати дослідження. ДСанПіН 2.2.4-171-10 встановлює вимоги до питної води за трьома основними категоріями показників: епідемічна безпека (мікробіологічні, паразитологічні), санітарно-хімічна безпека та якість (органолептичні, фізико-хімічні, санітарно-токсикологічні), а також радіаційна безпека. Переліки відповідних показників та їх нормативні значення наведені в Додатках 1, 2 та 3 до ДСанПіН (Державні санітарні норми та правила «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», 2010, с. 1–55). Така класифікація дає змогу комплексно оцінити безпечність питної води як з погляду інфекційних ризиків, так і з позицій хімічного та фізичного впливу на організм людини.

У межах цього дослідження особливу увагу приділено показникам епідемічної безпеки, які відіграють критичну роль у запобіганні виникненню та поширенню інфекційних захворювань, що передаються водним шляхом.

Їх детальний аналіз є особливо актуальним у контексті централізованих систем водопостачання, де навіть незначне відхилення від встановлених нормативів може призвести до масштабних епідеміологічних наслідків.

З огляду на це доцільним є поетапний розгляд нормативних положень, що регламентують якість питної води відповідно до категорій, визначених у ДСанПіН 2.2.4-171-10. Такий підхід дає можливість не лише систематизувати ключові параметри безпечності, але й оцінити їхню практичну значущість у сучасних умовах функціонування систем водопостачання.

Нижче наведено аналіз кожної з категорій показників, починаючи з епідемічної безпеки як найпріоритетнішого аспекту гігієнічного контролю.

1. Показники епідемічної безпеки питної води (Додаток 1 до ДСанПіН 2.2.4-171-10) є ключовою складовою гігієнічного контролю, оскільки спрямовані на запобігання виникненню та поширенню інфекційних захворювань, що передаються водним шляхом. Незадовільна якість води за цими параметрами, особливо в централізованих системах водопостачання, становить ризик виникнення спалахів гострих кишкових інфекцій, вірусних гепатитів, паразитозів тощо.

Згідно з Додатком 1 ДСанПіН 2.2.4-171-10 до цієї групи належать мікробіологічні та паразитологічні показники.

Мікробіологічні показники характеризують бактеріальне та вірусне забруднення води.

Бактеріологічні показники

– **Загальне мікробне число (ЗМЧ)** за $t = 37^\circ\text{C}$: гранично допустиме значення становить ≤ 100 КУО/см³

у 95% проб води з водопровідної мережі протягом року. У перспективі планується посилення нормативу до ≤ 50 КУО/см³. Показник відображає загальний рівень бактеріального забруднення води і може свідчити про проблеми з її очищенням або вторинне забруднення води у розподільній мережі. Директива ЄС 2020/2184 не регламентує ЗМЧ за $t = 37^\circ\text{C}$, однак серед індикаторних параметрів зазначено ЗМЧ за $t = 22^\circ\text{C}$, який має бути без аномальних змін. Це пов'язано з тим, що ЗМЧ за $t = 22^\circ\text{C}$ є більш показовим для оцінки ефективності знезараження водопровідної води.

– **Індикатори фекального забруднення** (загальні колиформи, *E.coli*, ентерококи): норматив вимагає повної відсутності у 100 мл питної води щонайменше в 98% проб протягом року. *E. coli* є найбільш специфічним індикатором свіжого фекального забруднення, що свідчить про ризик наявності широкого спектра патогенів (бактерій, вірусів, найпростіших). *Ентерококи* також є важливими індикаторами, часто більш стійкими у навколишньому середовищі, ніж колиформи. Міжнародні норми, зокрема ВООЗ і Директива ЄС 2020/2184, передбачають абсолютну відсутність *E. coli* та *ентерококів* у 100 мл питної води, що підтверджує високий ступінь гармонізації санітарних вимог.

– **Патогенні ентеробактерії** (*Salmonella*, *Shigella* та ін.): норматив передбачає повну відсутність цих мікроорганізмів в 1 л питної води. Прямий контроль патогенних ентеробактерій є ключовим чинником у профілактиці бактеріальних кишкових інфекцій, як-от черевний тиф, паратифи, сальмонельози, шигельози.

Вірусні показники

– **Коліфаги** (індикатори вірусного забруднення): норматив передбачає повну відсутність (0 БУО/л) у воді з поверхневих і ґрунтових джерел згідно з додатковими дослідженнями. Коліфаги – це віруси, які інфікують бактерії *E. coli*, та їх присутність може вказувати на недостатню ефективність систем знезараження щодо вірусної контамінації.

– **Ентеровіруси, аденовіруси, антигени ротавірусів, реовірусів, вірусу гепатиту А та інші вірусні агенти**: норматив вимагає їх абсолютну відсутність у 10 л питної води. Вірусне забруднення води розглядається як один з основних чинників розвитку гострих кишкових інфекцій, включно з гастроентеритами, гепатитом А та іншими захворюваннями.

Паразитологічні показники

– **Патогенні кишкові найпростіші** (ооцисти криптоспоридій, ізоспор, цисти лямблій, дизентерійних амеб, балантидія кишкового тощо): нор-

матив передбачає повну відсутність клітин та цист у пробі об'ємом 50 літрів питної води. Цисти лямблій (*Giardia lamblia*) та ооцисти криптоспоридій (*Cryptosporidium parvum*) становлять підвищену епідеміологічну загрозу через високу стійкість до стандартних методів знезараження, особливо хлорування (Pament, Hunter, 2000, pp. 61–90). Навіть незначні концентрації здатні спричинити лямбліоз і криптоспоридіоз – захворювання, що супроводжуються діареєю, абдомінальним болем та іншими симптомами. Криптоспоридіоз особливо небезпечний для осіб з імунodefіцитними станами.

– **Кишкові гельмінти** (клітини, яйця, личинки): норматив вимагає повну відсутність у 50 л питної води.

Ризики для здоров'я. Споживання питної води, яка не відповідає мікробіологічним та паразитологічним нормативам, становить пряму загрозу розвитку інфекційних захворювань різного ступеня тяжкості. Серед найбільш поширених: бактеріальні інфекції – сальмонельоз, шигельоз, холера, ешеріхіоз, кампілобактеріоз; вірусні захворювання – ротавірусний і норовірусний гастроентерит, гепатит А, поліомієліт; протозойні інвазії – лямбліоз, криптоспоридіоз, амебіаз і гельмінтози.

Особливо вразливими до водно-інфекційних захворювань є діти раннього віку, люди похилого віку, вагітні жінки й особи з імунodefіцитним станом (Prüss-Ustün, Bartram, Clasen et al., 2014, pp. 894–905; WHO. Guidelines for drinking-water quality. 4th ed., incorporating the 1st addendum, 2017). У міжнародній практиці застосовується принцип «нульової толерантності» до фекальних індикаторів і специфічних патогенів у питній воді, що визнано ефективним підходом для зменшення епідеміологічних ризиків.

Відповідно до настанови ВООЗ (WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Radiological aspects, 2017) ризики для здоров'я, пов'язані з побічними продуктами дезінфекції води, є незначними порівняно з небезпечною недостатньою дезінфекцією. Тому пріоритетом має бути забезпечення ефективного знезараження навіть у випадках, коли виникає потреба балансувати між мікробіологічною безпекою та побічними продуктами дезінфекції.

2. Санітарно-хімічні показники безпечності та якості питної води (Додаток 2 до ДСанПіН 2.2.4-171-10).

Категорія показників якості питної води охоплює органолептичні, фізико-хімічні та санітарно-токсикологічні параметри, які визначають як споживчі властивості води, так і її потенційну небезпеку в разі тривалого вживання. Наказом МОЗ № 341 від

18.02.2022 з 01.04.2022 скасовано застосування максимальних рівнів нормативів для окремих показників у випадках, коли технологія підготовки води не дає змоги досягти жорсткішого нормативу. У таких ситуаціях водоканали повинні зазначати обґрунтування в технологічному регламенті або документації з описом виробничого процесу (Про затвердження змін до Додатка 2 до Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», 2022, с. 1–10).

Відповідно до положень Директиви ЄС 2020/2184, держави-члени мають право застосовувати відступи від встановлених нормативних вимог якості води – за наявності обґрунтування та належного контролю ризиків для здоров'я населення. Під час імплементації цієї Директиви в Україні водопостачальні підприємства отримують правову можливість застосовувати аналогічні механізми з урахуванням національного законодавства та технологічних особливостей (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

У період воєнного стану адаптовані нормативи безпечності води регламентуються спеціальним документом – ДСанПіН «Показники безпечності та окремі показники якості питної води в умовах воєнного стану та надзвичайних ситуаціях іншого характеру» (наказ МОЗ № 683 від 22.04.2022), який передбачає встановлення тимчасових граничних рівнів з урахуванням обмеженого технологічного потенціалу та потреб у забезпеченні базової гігієни населення.

Переважає більшість показників, для яких в Україні встановлені максимальні рівні нормативів, у Директиві ЄС 2020/2184 класифікуються як індикаторні параметри. Відповідно до положень Директиви «...індикаторні параметри не мають прямого впливу на здоров'я населення. Однак вони важливі як засіб для визначення того, як функціонують виробничі та розподільчі споруди для води, призначеної для споживання людиною, та оцінки якості води. Такі параметри можуть допомогти виявити недоліки водопідготовки та відігравати важливу роль у збільшенні та підтримці довіри споживачів до якості води. Отже, держави-члени повинні забезпечити моніторинг таких параметрів» (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

Органолептичні показники (характеристики води, що сприймаються органами чуттів).

– **Запах** (за 20 °C та 60 °C), **смак і присмак**: норматив для водопровідної води – ≤ 2 бали, для води з колодязів та каптажів джерел – ≤ 3 бали. ВООЗ не встановлює числових нормативів для запаху та смаку, але зазначає, що вода повинна бути прийнятною для споживачів. Поява нехарактерного запаху чи смаку може свідчити про забруднення води різними речовинами (сірководнем, фенолами, нафтопродуктами, продуктами життєдіяльності мікроорганізмів, надлишком хлору тощо) і потребує з'ясування причин їх виникнення. Бальні оцінки можуть відрізнятися між країнами, однак мета залишається спільною – забезпечення споживачів водою без неприємних органолептичних властивостей. Ці показники самі по собі іноді становлять пряму загрозу здоров'ю, але істотно впливають на споживчу якість води. У Директиві ЄС 2020/2184 це індикаторний параметр (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

– **Забарвленість**: норматив для водопровідної води – ≤ 20 градусів за платиново-кобальтовою шкалою). ВООЗ рекомендує значення < 15 TCU (True Color Units) переважно з естетичних міркувань. Висока забарвленість, яка часто зумовлена наявністю гумінових речовин природного походження або промисловими забрудненнями, робить воду непривабливою для споживання та може ускладнювати процеси її очищення. Зокрема, це може знижувати ефективність знезараження і сприяти утворенню побічних продуктів дезінфекції. Прямий негативний вплив гумінових речовин у природних концентраціях на здоров'я людини наразі науково не підтверджений. У Директиві ЄС 2020/2184 забарвленість є індикаторним параметром (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

– **Каламутність** (вміст завислих речовин): норматив для водопровідної води з поверхневого джерела – $\leq 1,0$ НОК, з підземного – $\leq 2,6$ НОК (допускається до 3,5 НОК згідно з «воєнним ДСанПіН»). ВООЗ наголошує на важливості низької каламутності (< 5 NTU (NTU = НОК), бажано < 1 NTU) для забезпечення ефективності дезінфекції, оскільки завислі частки можуть «захистити» мікроорганізми від дії дезінфектантів. Крім того, висока каламутність погіршує естетичний вигляд води і може свідчити про неефективну фільтрацію або забруднення. У Директиві ЄС 2020/2184 каламутність є індикаторним параметром (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня

2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

Фізико-хімічні показники (загальна характеристика хімічного складу води).

– **Водневий показник (pH)**: норматив – 6,5–8,5. Директива ЄС 2020/2184 встановлює норматив 6,5–9,5, при цьому pH є індикаторним параметром (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62). ВООЗ не встановлює нормативу pH, заснованого на прямому впливі на здоров'я людини, але рекомендує діапазон 6,5–8,5 для оптимізації процесів водопідготовки (зокрема, ефективності хлорування) та мінімізації корозії трубопроводів. Відхилення показника pH може впливати на смак води. Українські нормативи в цій частині повністю узгоджуються з міжнародними рекомендаціями.

– **Загальна жорсткість**: норматив – $\leq 7,0$ ммоль/л (допускається до 10,0 ммоль/л згідно з «воєнним ДСанПіН»). У Директиві ЄС 2020/2184 та настанові ВООЗ не встановлено нормативу загальної жорсткості, заснованого на ризиках для здоров'я, оскільки наразі немає переконливих доказів її шкідливості чи користі. Водночас окремі дослідження вказують на можливий захисний ефект магнію (одного з основних компонентів жорсткості) щодо серцево-судинних захворювань. Висока жорсткість (> 7 –10 ммоль/л) спричиняє утворення накипу, погіршує властивості мийних засобів та може надавати воді специфічного присмаку. Нормативи жорсткості зазвичай встановлюються з урахуванням технічних і органолептичних характеристик, а не прямих ризиків для здоров'я. Отже, нормування жорсткості більше пов'язане з комфортом споживання й експлуатацією побутових приладів, ніж із безпекою для здоров'я в межах типових концентрацій.

– **Залізо загальне**: норматив – $\leq 0,2$ мг/л (допускається до 1,0 мг/л згідно з «воєнним ДСанПіН»). ВООЗ не встановлює формального гігієнічного нормативу, але зазначає, що за концентрацій $> 0,3$ мг/л залізо може надавати воді неприємного металевого присмаку, спричиняти забарвлення й випадіння осаду, залишати плями на сантехніці та білизні. Український норматив 0,2 мг/л є досить суворим і спрямований на запобігання органолептичним та естетичним проблемам. Прямий токсичний вплив заліза є малоймовірним, оскільки організм має ефективні механізми регуляції його засвоєння. У Директиві ЄС 2020/2184 загальне залізо є індикаторним параметром (Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року

про якість води, призначеної для споживання людиною, 2020, с. 1–62).

– **Марганець:** норматив – $\leq 0,05$ мг/л (допускається до $0,5$ мг/л згідно з «воєнним ДСанПіН»). ВООЗ встановлює гігієнічний норматив $0,4$ мг/л, однак зазначає, що органолептичні проблеми (присмак, забарвлення, утворення осаду) можуть виникати вже за концентрацій $> 0,05$ – $0,1$ мг/л. Останні дослідження також вказують на потенційну нейротоксичність марганцю в разі хронічного надходження, особливо для немовлят і дітей, що може призводити до негативного впливу на когнітивний розвиток, зниження рівня інтелекту (IQ) (WHO. Manganese in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011). Український норматив $0,05$ мг/л є значно суворішим за гігієнічний норматив ВООЗ, але відповідає рівню виникнення органолептичних змін, а також враховує потенційні ризики для неврологічного розвитку дітей. У Директиві ЄС 2020/2184 марганець класифікується як індикаторний параметр.

– **Сульфати:** норматив – ≤ 250 мг/л (допускається до 500 мг/л, згідно з «воєнним ДСанПіН»). ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для сульфатів, але зазначає, що за концентрацій > 250 мг/л вода може мати гіркуватий присмак, а за > 500 мг/л можливий послаблюючий ефект, особливо у людей, які не звикли до споживання такої води, та в немовлят. Українські нормативи відповідають цим рекомендаціям і спрямовані переважно на забезпечення прийнятних органолептичних властивостей води. У Директиві ЄС 2020/2184 сульфати класифікуються як індикаторний параметр.

– **Хлориди:** норматив – ≤ 250 мг/л (допускається до 350 мг/л згідно з «воєнним ДСанПіН»). ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для хлоридів, але зазначає, що за концентрацій > 250 мг/л вода може набувати солонуватого присмаку. Підвищений вміст хлоридів також може свідчити про забруднення стічними водами або підвищувати корозійну активність води. Встановлені норми спрямовані на покращення органолептичних властивостей питної води та є індикаторами можливого забруднення. У Директиві ЄС 2020/2184 хлориди класифікуються як індикаторний показник.

– **Сухий залишок:** норматив в Україні – ≤ 1000 мг/л (допускається до 1500 мг/л згідно з «воєнним ДСанПіН»). Норматив встановлюється для забезпечення прийнятних смакових якостей води та запобігання утворенню відкладень у водопровідній мережі. ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для сухого залишку, однак зазначає, що за мінералі-

зації > 1000 – 1200 мг/л вода може мати неприємний смак. Водночас дуже низька мінералізація також може бути неприйнятною за споживчими якостями, тому у п. 3.5 ДСанПіН 2.2.4-171-10 вказано, що якщо рівень сухого залишку в питній воді після її штучного знесолення становить менше ніж 100 мг/дм³, вона підлягає домінералізації.

– **Амоній:** норматив для водопровідної води – $\leq 0,5$ мг/л (допускається до $2,6$ мг/л NH_4^+ згідно з «воєнним ДСанПіНом»). Амоній у концентраціях, що зазвичай зустрічаються в питній воді, не вважається безпосередньо токсичним. Однак різке підвищення його концентрації є індикатором можливого фекального або іншого органічного забруднення. Крім того, присутність амонію може ускладнювати процес знезараження (реакція із хлором, утворення хлорамінів, збільшення потреби в хлорі) та впливати на смак і запах води. ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для амонію, але рекомендує його контроль амонію з індикаторною метою. У Директиві ЄС 2020/2184 амоній визначено як індикаторний параметр.

Санітарно-токсикологічні показники (присутність у питній воді речовин, які можуть становити значний ризик для здоров'я людини в разі її тривалого споживання). Для більшості цих показників українські нормативи гармонізовані або наближені до міжнародних стандартів.

Нітрати (за NO_3^-): норматив – ≤ 50 мг/л, що відповідає рекомендаціям ВООЗ та нормативу ЄС. Основний ризик у разі вживання води з підвищеним вмістом нітратів – метгемоглобінемія («синдром синьої дитини»), що виникає переважно в немовлят віком до 6 місяців. Це зумовлено особливостями їх фізіології та незрілістю ферментної системи, яка відповідає за зворотне перетворення метгемоглобіну на гемоглобін. У травному тракті людини нітрати відновлюються до нітритів, які здатні: окиснювати гемоглобін до метгемоглобіну, блокувати здатність крові переносити кисень, що призводить до гіпоксії (кисневого голодування). У немовлят це може викликати синюшність шкіри, дихальні розлади та загрозу асфіксії. Крім гострої токсичності, хронічний вплив нітратів у дорослих пов'язують із підвищеним ризиком розвитку онкологічних захворювань (зокрема, шлунка та колоректального раку) через утворення канцерогенних N-нітрозосполук (WHO. Nitrate and nitrite in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011).

– **Нітрити:** норматив для обробленої питної води – $\leq 0,1$ мг/л. Допускається концентрація до

0,5 мг/л у води, що пройшла обробку методом хлорамонізації. ВООЗ встановлює короткостроковий норматив 3 мг/л та довгостроковий 0,2 мг/л, виходячи з ризику токсичного впливу за тривалого споживання. Нітриту є більш токсичними, ніж нітрати, і можуть безпосередньо призводити до метгемоглобінемії.

Свинець: норматив – $\leq 0,01$ мг/л (10 мкг/л), що відповідає рекомендаціям ВООЗ та нормативу ЄС. Свинець є потужним кумулятивним нейротоксином, особливо небезпечним для розвитку нервової системи дітей (навіть низькі рівні експозиції можуть призводити до зниження IQ, проблем із навчанням і поведінкою) та плода (існує ризик викидня, передчасних пологів та ураження мозку під час внутрішньоутробного розвитку). У дорослих хронічне надходження свинцю пов'язують із підвищенням артеріального тиску, ураженням нирок і порушеннями репродуктивної функції (WHO. Lead in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011). Не існує безпечного рівня свинцю в крові дитини.

Миш'як: норматив – $\leq 0,01$ мг/л (10 мкг/л), що відповідає рекомендаціям ВООЗ та нормативу ЄС. Миш'як є визнаним канцерогеном для людини. У разі тривалого надходження з питною водою спричиняє рак шкіри, сечового міхура, легень. До неканцерогенних ефектів належать ураження шкіри (гіперкератоз, пігментація), периферична нейропатія, серцево-судинні захворювання, діабет (WHO. Arsenic in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011).

– **Фториди:** норматив залежить від кліматичної зони (для I–II зон – $\leq 1,5$ мг/л, для III зони – $\leq 1,2$ мг/л, для IV зони – $\leq 0,7$ мг/л). Таке диференційоване нормування передбачене ДСанПіН з урахуванням різного обсягу водоспоживання в різних кліматичних умовах. ВООЗ встановлює єдиний рекомендований норматив – 1,5 мг/л. Фтор має подвійний вплив на здоров'я: в оптимальних концентраціях (близько 0,5–1,0 мг/л) знижує ризик розвитку карієсу зубів, особливо в дітей; за надмірної концентрації ($> 1,5$ – $2,0$ мг/л) протягом періоду формування зубів можливий розвиток флюорозу зубів (плямистість, ерозія емалі); за дуже високих рівнів і тривалого впливу фтор може спричинити флюороз скелета.

– **Алюміній:** норматив – $\leq 0,2$ мг/л (допускається $\leq 0,5$ мг/л у разі обробки води алюмінієвими коагулянтами). ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для алюмінію, оскільки дані щодо його зв'язку із хворобою Альцгеймера у разі надходження з питною водою залишаються суперечливими. Однак

з операційних міркувань (для запобігання випаданню осаду та забарвленню в разі використання алюмінієвих коагулянтів) рекомендується підтримувати концентрацію $< 0,1$ – $0,2$ мг/л. Українські норми узгоджуються із цими рекомендаціями. У Директиві ЄС 2020/2184 алюміній класифікується як індикаторний параметр.

– **Побічні продукти дезінфекції (ППД)** утворюються внаслідок взаємодії дезінфектантів (найчастіше хлору) з природними органічними речовинами, присутніми у воді). Найбільш вивчені тригалогенметани (ТГМ) та галооцтові кислоти (ГОК). В Україні нормативи встановлено лише для ТГМ:

– *Хлороформ (утворюється переважно під час хлорування води)* – ≤ 60 мкг/л.

– *Сумарний вміст тригалогенметанів (ТГМ, чотири сполуки: хлороформ, бромдихлорметан, дібромхлорметан, бромформ)* – ≤ 100 мкг/л.

Цей норматив відповідає Директиві ЄС 2020/2184, де параметричне значення для суми ТГМ встановлено на рівні 100 мкг/л. У рекомендаціях ВООЗ передбачені індивідуальні граничні концентрації для кожної зі сполук ТГМ: хлороформ – 300 мкг/л, бромформ – 100 мкг/л, дібромхлорметан – 100 мкг/л, бромдихлорметан – 60 мкг/л. Тривале споживання води з підвищеним вмістом ППД асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку сечового міхура, а можливо також колоректального раку та несприятливими наслідками вагітності (U.S. EPA. Stage 1 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule, 1998).

Щодо галооцтових кислот (ГОК) у Директиві ЄС встановлено норматив 60 мкг/л, це сума п'яти репрезентативних речовин: монохлор-, дихлор- і трихлороцтових кислот, та моно- і дібромоецтових кислот.

– **Перманганатна окиснюваність:** норматив – $\leq 5,0$ мг/л. ВООЗ не встановлює гігієнічного нормативу для цього показника. У Директиві ЄС 2020/2184 він класифікується як індикаторний параметр. Перманганатна окиснюваність – це інтегральний показник, що характеризує вміст легкоокиснюваних органічних і неорганічних речовин у воді. Підвищені значення цього показника вказують на значний вміст органічних домішок, які є попередниками утворення ППД. Прямого токсичного впливу сам показник не має, але є важливим індикатором якості води та потенційного ризику утворення ППД.

3. Показники радіаційної безпеки питної води (Додаток 3 до ДСанПіН 2.2.4-171-10).

Контроль радіаційної безпеки питної води спрямований на обмеження внутрішнього опромінення населення, що може виникати внаслідок споживання води, яка містить природні та штучні радіонукліди. Остан-

нім часом підхід до контролю в цій сфері було суттєво оновлено наказом МОЗ від 29.11.2024 № 1984 із змінами від 23.12.2024. Цим наказом введено поняття індикативної дози (ІД) та встановлено параметричні значення для скринінгової оцінки, що гармонізує українські нормативи з підходами ВООЗ та ЄС (Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 листопада 2024 року № 1984, с. 1–8). Ці зміни набудуть чинності через 6 місяців після завершення воєнного стану в Україні.

– **Скринінгові параметричні значення (ПЗ):**

– *Сумарна питома альфа-активність:* ПЗ $\leq 0,1$ Бк/л. Перевищення цього рівня вказує на можливість присутності альфа-випромінювачів (ізотопи урану, радію, полонію та ін.) і потребує детальнішого аналізу.

– *Сумарна питома бета-активність (залишкова):* ПЗ $\leq 1,0$ Бк/л. Перевищення вказує на наявність бета-випромінювачів (наприклад, ^{90}Sr , ^{137}Cs . Природний ^{40}K не враховується в розрахунку залишкової бета-активності).

– *Питома активність тритію (^3H):* ПЗ ≤ 100 Бк/л. Тритій є бета-випромінювачем з відносно низькою радіотоксичністю.

– **Індикативна доза (ІД)** – це розрахунковий показник очікуваної річної ефективної дози внутрішнього опромінення людини, що виникає внаслідок споживання питної води, яка містить усі виявлені радіонукліди (за винятком тритію (^3H), природного калію ^{40}K , радону та його короткоживучих продуктів розпаду). Параметричне значення ІД встановлено на рівні $\leq 0,1$ мЗв/рік. Цей рівень відповідає міжнародним рекомендаціям щодо допустимого рівня опромінення населення через питну воду і вважається таким, що не призводить до значного зростання ризику стохастичних ефектів (передусім онкологічних захворювань).

– **Ключові радіонукліди, що підлягають контролю за необхідності** (у разі перевищення скринінгових рівнів або наявності підозри):

– *Радон (^{222}Rn)* – радіоактивний газ, що утворюється внаслідок розпаду радію. Попередній норматив ДСанПіН становив ≤ 100 Бк/л. Основний ризик для здоров'я пов'язаний з інгаляційним впливом радону, який виділяється з води в повітря (наприклад, у ванній кімнаті) – це підвищення ризику раку легень. Ризик раку шлунка від проковтування води з радонном вважається значно нижчим. ВООЗ рекомендує встановлення національних референтних рівнів для радону в питній воді.

– *Радій (^{226}Ra , ^{228}Ra):* альфа-випромінювачі хімічно подібні до кальцію, тому накопичуються

в кістковій тканині. Підвищують ризик раку кісток (остеосаркоми) та лейкемії.

– *Уран (U, природний):* має як хімічну токсичність (основний орган-мішень – нирки), так і радіологічну (альфа-випромінювач). Встановлений ВООЗ тимчасовий гігієнічний норматив дорівнює 30 мкг/л (0,03 мг/л) на підставі хімічної токсичності.

– *Стронцій-90 (^{90}Sr) та цезій-137 (^{137}Cs):* штучні бета-випромінювачі, продукти ядерного поділу. Є основними радіонуклідами, які контролюються в об'єктах навколишнього середовища, зокрема у воді, після аварії на ЧАЕС. ^{90}Sr накопичується в кістках, підвищує ризик раку кісток, лейкемії, ^{137}Cs розподіляється в м'яких тканинах, підвищуючи загальний ризик онкологічних захворювань.

Ризики для здоров'я. Довготривале споживання питної води з підвищеним вмістом радіонуклідів призводить до хронічного внутрішнього опромінення, що підвищує імовірність розвитку стохастичних ефектів, насамперед онкологічних захворювань (рак легень, кісток, шлунку, лейкемія, ураження інших органів), а також генетичних порушень (Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 листопада 2024 року № 1984, с. 1–8, WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Radiological aspects, 2017). Перехід до концепції індикативної дози дає можливість оцінити сукупний радіологічний ризик, пов'язаний із наявністю всіх значущих радіонуклідів у воді. Це забезпечує більш комплексний і науково обґрунтований підхід до захисту здоров'я населення.

Обговорення результатів дослідження. Аналіз положень ДСанПіН 2.2.4-171-10 і пов'язаних з ними ризиків для здоров'я вказує на комплексний підхід до регулювання якості питної води в Україні. Встановлені нормативи охоплюють широкий спектр потенційних загроз, від гострих інфекційних захворювань до хронічних неінфекційних патологій, спричинених хімічним або радіаційним забрудненням (U.S. EPA. Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making, 2014).

Пріоритетність епідемічної безпеки підкреслюється суворими нормативами, зокрема вимогою «відсутності» фекальних індикаторів та патогенних мікроорганізмів. Це відображає критичну важливість запобігання масовим інфекційним спалахам, які можуть мати серйозні наслідки для громадського здоров'я.

Перегляд підходів до контролю радіаційної безпеки у 2024 році (Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 листо-

пада 2024 року № 1984, 2024, с. 1–8) у межах оновлення ДСанПіН демонструє адаптацію національної нормативної бази до сучасних наукових даних і міжнародних стандартів, зокрема рекомендацій ВООЗ та директив ЄС. Перехід до концепції індикативної дози для оцінки радіологічного ризику є важливим кроком, що дає змогу точніше оцінювати сукупний вплив різних радіонуклідів на здоров'я.

Посилення вимог до санітарно-хімічних показників у 2022 році (Про затвердження змін до Додатка 2 до Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», 2022, с. 1–10), здійснене з урахуванням євроінтеграційних зобов'язань України, слід привести узгодити з ключовими положеннями Директиви ЄС 2020/2184 щодо відхилень та індикаторних показників. Їх запровадження дає можливість підприємствам питного водопостачання у країнах – членах ЄС обґрунтовано приймати рішення щодо модернізації технологій водопідготовки й уникати витрат на коригування параметрів, які не мають безпосереднього негативного впливу на здоров'я населення (Строкаль, Ковпак, 2022, с. 94–102; Прокопов, Липовецька, Куліш, 2023, с. 162–169).

Загалом порівняння вітчизняних нормативів з міжнародними показує високий ступінь гармонізації за показниками, що мають прямий і значний вплив на здоров'я (наприклад, *E. coli*, свинець, миш'як, нітрати, ключові радіологічні параметри). Водночас для деяких показників, які переважно впливають на органолептичні властивості води або мають технічне значення (наприклад, загальна жорсткість, сухий залишок, залізо, марганець на рівні органолептичного порогу, сульфати, хлориди), національні нормативи є більш жорсткими порівняно з рекомендаціями ВООЗ або нормативами ЄС. Часто ці відмінності не забезпечують більш підвищеного рівня захисту здоров'я, а відображають особливості вітчизняного підходу до гігієнічного нормування якості води. Наприклад, жорсткіші вимоги щодо вмісту заліза (0,2 мг/л в Україні проти 0,3 мг/л, рекомендованих ВООЗ з органолептичних міркувань) спрямовані на уникнення навіть незначного забарвлення або присмаку, що не становить безпосередньої загрози здоров'ю, але покращує споживчі якості води. Аналогічно нормування загальної жорсткості чи сухого залишку в Україні, попри відсутність відповідних гігієнічних нормативів у ВООЗ, сприяє запобіганню технічним проблемам (накип, відкладення) та забезпеченню прийнятної смаку води (Бондар, Закорчевна, Цветкова, 2021, с. 134–140; Кузьмінчук, Блог Ecosoft).

Однак, на наш погляд, особлива увага має приділятися не безумовному дотриманню підвищених

вимог до вторинних (індикаторних) показників якості води, а насамперед захисту вразливих груп населення. Немовлята, діти, вагітні жінки, літні люди й особи з ослабленим імунітетом є більш чутливими до впливу окремих забруднювачів (наприклад, нітрати та марганець для немовлят, свинець для дітей і вагітних жінок). Це потребує не лише дотримання загальних нормативів, але й, можливо, розробки додаткових рекомендацій або заходів для цих категорій населення.

Незважаючи на наявність розробленої нормативної бази, забезпечення населення України питною водою гарантованої якості залишається актуальною проблемою. Серед основних викликів – руйнування систем централізованого водопостачання внаслідок воєнних дій; зношеність водопровідних мереж, що призводить до вторинного забруднення води; значне антропогенне навантаження на джерела водопостачання або їх знищення; недостатній контроль якості води, а також недостатня ефективність існуючих технологій водопідготовки для видалення специфічних забруднювачів і мінімізації утворення побічних продуктів дезінфекції (ППД).

Для покращення ситуації потрібні інвестиції в модернізацію інфраструктури систем водопостачання, впровадження сучасних технологій очищення води та посилення контролю за джерелами забруднення.

Висновки. Державні санітарні норми та правила ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» є основоположним документом, що встановлює критерії якості та безпечності питної води в Україні. Нормативи, визначені для мікробіологічних, санітарно-хімічних і радіологічних показників, спрямовані на захист населення від широкого спектра ризиків для здоров'я, зокрема гострих інфекційних захворювань, хронічної токсичної дії хімічних речовин і довгострокових наслідків радіаційного опромінення.

Останні зміни до ДСанПіН відображають прагнення до гармонізації національного законодавства з міжнародними підходами та посилення рівня захисту громадського здоров'я. Водночас залишаються відмінності від європейських і міжнародних нормативів щодо окремих показників, зокрема органолептичних та фізико-хімічних (як-от жорсткість, сухий залишок, залізо тощо), які не мають прямого істотного впливу на здоров'я людини, проте регулюються для покращення споживчих властивостей води та врахування технічних аспектів водопостачання.

Євроінтеграційні процеси в Україні передбачають імплементацію європейських підходів і норм щодо якості питної води, але це має відбу-

ватися з урахуванням поточної ситуації в країні та реальних можливостей держави й підприємств водопостачання. Подальші дослідження та регулярний перегляд вітчизняної нормативної бази, відповідно до нових наукових даних, є необхідними для забезпечення найвищого можливого

рівня безпеки питної води для населення України. Без цього складно забезпечити належний моніторинг якості питної води та вододжерел, здійснити модернізацію систем водопостачання й водовідведення, а також здійснювати ефективний контроль за джерелами забруднення.

ЛІТЕРАТУРА

- Бондар О. І., Закорчевна Н. Б., Цветкова А. М. Проблеми водозабезпечення населення питною водою у зв'язку із поглибленням дефіциту доступних водних ресурсів. *Екологія та наукові дослідження*. 2021. № 7. С. 134–140. DOI: 10.32846/2306-9716/2021.eco.7-34.23.
- Всесвітня організація охорони здоров'я. Питна вода : факт-лист. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water> (дата звернення: 25.08.2025).
- Державні санітарні норми та правила «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» (ДСанПіН 2.2.4-171-10) : наказ МОЗ України від 12.05.2010 № 400. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>.
- Директива (ЄС) 2020/2184 Європейського Парламенту та Ради від 16 грудня 2020 року про якість води, призначеної для споживання людиною. Офіційний вісник Європейського Союзу. 23.12.2020. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj> (дата звернення: 25.08.2025).
- Кузьмінчук А. Про що говорять показники води. Блог Ecosoft. URL: <https://ecosoft.ua/ua/blog/populyarno-o-kachestve-vody/> (дата звернення: 25.08.2025).
- Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 листопада 2024 року № 1984 : наказ МОЗ України від 23.12.2024 № 2134. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1987-24#Text>.
- Про затвердження змін до Додатка 2 до Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» : наказ МОЗ України від 18.02.2022 № 341. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0304-22#Text>.
- Прокопов В. О., Липовецька О. Б., Куліш Т. В. Гігієнічна оцінка небезпечних хлоритів в обробленій діоксидом хлору питній воді та ризик від її вживання для здоров'я населення. *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 3. С. 162–169. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.289220.
- Строкаль В. П., Ковпак А. В. Воєнні конфлікти та вода: наслідки й ризики. *Екологічні науки*. 2022. Вип. 5 (44). С. 94102. DOI: 10.32846/2306-9716/2022.eco.5-44.14.
- Arsenic in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva : World Health Organization, 2011. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/arsenic-in-drinking-water-background-document-for-development-of-who-guidelines-for-drinking-water-quality>.
- Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making. Washington, DC : U.S. Environmental Protection Agency, 2014 (EPA/100/R-14/001F). URL: <https://www.epa.gov/risk/framework-human-health-risk-assessment-inform-decision-making>.
- Guidelines for drinking-water quality. 4th ed., incorporating the 1st addendum. Geneva : World Health Organization, 2017. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950> (date of access: 25.08.2025).
- Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Radiological aspects. Geneva : World Health Organization, 2017. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352532/9789240045064-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=247>.
- Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda. 4th ed. Geneva : World Health Organization, 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>.
- Lead in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva : World Health Organization, 2011 (WHO/SDE/WSH/03.04/09). URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/lead-background-feb17.pdf?sfvrsn=fc50727b_4.
- Manganese in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva : World Health Organization, 2011. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/manganese-background-document.pdf>.
- Nitrate and nitrite in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva : World Health Organization, 2011 (WHO/SDE/WSH/07.01/16). URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf?sfvrsn=1c1e1502_4.
- Payment P., Hunter P. Endemic and epidemic infectious intestinal disease and its relationship to drinking water. *Drinking Water and Health*. CRC Press, 2000. P. 61–90. URL: https://www.researchgate.net/publication/222088963_Endemic_and_epidemic_infectious_intestinal_disease_and_its_relationship_to_drinking_water.
- Prüss-Ustün A. et al. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene in low- and middle-income settings: a retrospective analysis of data from 145 countries. *Tropical Medicine & International Health*. 2014. Vol. 19, iss. 8. P. 894–905. DOI: 10.1111/tmi.12329.
- Stage 1 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule. Washington, D.C. : U.S. Environmental Protection Agency, 1998. URL: <https://www.epa.gov/dwreginfo/stage-1-and-stage-2-disinfectants-and-disinfection-byproducts-rules>.
- Water Under Fire Volume 3: Attacks on water and sanitation services in armed conflict and the impacts on children. New York : UNICEF, 2021. URL: <https://www.unicef.org/reports/water-under-fire-volume-3>.

REFERENCES

- Bondar, O.I., Zakorchevna, N.B., & Tsvietkova, A.M. (2021). Problemy vodozabezpechennia naselennia pytnoiu vodoiu u zviazku iz pohlyblenniam defitsytu dostupnykh vodnykh resursiv [Problems of providing the population with drinking water in connection with the deepening deficit of available water resources]. *Ekolohiia ta naukovy doslidzhennia – Ecology and scientific research*, 7, 134–140. DOI: 10.32846/2306-9716/2021.eco.7-34.23 [in Ukrainian].
- Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (2020). *Official Journal of the European Union*. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>.
- Kuzminchuk, A. (n.d.). Pro shcho hovoriat pokaznyky vody [What the water indicators say]. Ecosoft Blog. Retrieved August 25, 2025, from <https://ecosoft.ua/ua/blog/populyarno-o-kachestve-vody/> [in Ukrainian].
- Ministry of Health of Ukraine (2010). Derzhavni sanitarni normy ta pravyla “Hihienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoj dlia spozhyvannia liudynoiu” (DSanPiN 2.2.4-171-10) [State sanitary norms and rules “Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption” (DSanPiN 2.2.4-171-10)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text> [in Ukrainian].
- Ministry of Health of Ukraine (2022). Pro zatverdzhennia Zmin do dodatku 2 do Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl “Hihienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoj dlia spozhyvannia liudynoiu” [On the approval of Amendments to Appendix 2 of the State sanitary norms and rules “Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption”]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0304-22#Text> [in Ukrainian].
- Ministry of Health of Ukraine (2024). Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 29 lystopada 2024 roku № 1984 [On amending the order of the Ministry of Health of Ukraine of November 29, 2024 No. 1984]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1987-24#Text> [in Ukrainian].
- Payment, P., & Hunter, P. (2000). Endemic and epidemic infectious intestinal disease and its relationship to drinking water. In *Drinking Water and Health* (pp. 61–90). CRC Press. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/222088963_Endemic_and_epidemic_infectious_intestinal_disease_and_its_relationship_to_drinking_water.
- Prokopov, V.O., Lypovetska, O.B., & Kulish, T.V. (2023). Hihienichna otsinka nebezpechnykh khlorotyv v obroblenni dioksydom khloru pytnii vodi ta ryzyk vid yii vzhyvannia dlia zdorovia naselennia [Hygienic assessment of hazardous chlorites in drinking water treated with chlorine dioxide and the risk from its consumption for public health]. *Medychni perspektyvy – Medical perspectives*, 28 (3), 162–169. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.3.289220 [in Ukrainian].
- Prüss-Ustün, A., Bartram, J., Clasen, T., Colford, J.M.Jr., Cumming, O., Curtis, V., Freeman, M.C., Gordon, B., Hunter, P.R., Johnston, R.B., Mathers, C., Neira, M., & Cairncross, S. (2014). Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene in low- and middle-income settings: a retrospective analysis of data from 145 countries. *Tropical Medicine & International Health*, 19 (8), 894–905. DOI: 10.1111/tmi.12329.
- Strokal, V.P., & Kovpak, A.V. (2022). Voienni konflikty ta voda: naslidky y ryzyky [Military conflicts and water: consequences and risks]. *Ekologichni nauky – Environmental sciences*, 5 (44), 94–102. DOI: 10.32846/2306-9716/2022.eco.5-44.14 [in Ukrainian].
- UNICEF (2021). Water Under Fire Volume 3: Attacks on water and sanitation services in armed conflict and the impacts on children. Retrieved from <https://www.unicef.org/reports/water-under-fire-volume-3>.
- U.S. Environmental Protection Agency (1998). Stage 1 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule. Retrieved from <https://www.epa.gov/dwreginfo/stage-1-and-stage-2-disinfectants-and-disinfection-byproducts-rules>.
- U.S. Environmental Protection Agency (2014). Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making (EPA/100/R-14/001F). Retrieved from <https://www.epa.gov/risk/framework-human-health-risk-assessment-inform-decision-making>.
- World Health Organization (2011a). Arsenic in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/arsenic-in-drinking-water-background-document-for-development-of-who-guidelines-for-drinking-water-quality>.
- World Health Organization (2011b). Lead in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (WHO/SDE/WSH/03.04/09). Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/lead-background-feb17.pdf?sfvrsn=fc50727b_4.
- World Health Organization (2011c). Manganese in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/manganese-background-document.pdf>.
- World Health Organization (2011d). Nitrate and nitrite in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (WHO/SDE/WSH/07.01/16). Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf?sfvrsn=1c1e1502_4.
- World Health Organization (2017a). Guidelines for drinking-water quality (4th ed., incorporating the 1st addendum). Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>.
- World Health Organization (2017b). Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. *Radio-logical aspects*. Retrieved from <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352532/9789240045064-eng.pdf?sequence=1>.

World Health Organization (2022). Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda (4th ed.). Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>.

World Health Organization (2023). Drinking-water. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2025

Стаття прийнята до друку 04.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів у зв'язку із цим дослідженням, будь то фінансового, особистого, авторського чи іншого, який би міг вплинути на дослідження та його результати, представлені в цій статті.

Внесок авторів:

Кравченко О.В. – ідея, загальне керівництво, коригування матеріалу, анотація, висновки;

Кобилянський В.Я. – аналіз матеріалу, висновки, резюме;

Аргатенко Т.В. – аналіз зібраного матеріалу, коригування статті, оформлення бібліографії;

Нечипор О.М. – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Потапенко С.П. – збір та аналіз матеріалу, участь у написанні статті.

Електронна адреса: psp77779827@gmail.com

UDC 634.662+58:069.029

Volodymyr KRASOVSKYI

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Sektor for Acclimatization of Fruit, Berry, and Medicinal Crops, Khorolskyi Botanical Garden, Kremenchutska str., 1/79, Khorol, Poltava region, Ukraine, 37800 (horolbotsad@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8302-6593

SCOPUS: 58966431400

Volodymyr MEZHENSKYJ

Doctor of Agricultural Sciences, Senior Researcher, Professor V. L. Symyrenko Department of Horticulture, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony str., 15, Kyiv, Ukraine, 03041 (mezhl956@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3154-1120

Liudmyla MEZHENSKA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Botany, Dendrology and Forest Tree Breeding, Education and Research Institute of Forestry and Landscape-Park Management of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Horikhuvatskyi Shlyakh str., 19, Kyiv, Ukraine, 03041 (mela57@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6520-1853

Taisiia CHERNIAK

Head of the Sektor of Dendrology, Plant Propagation and Ecological and Educational Activities, Khorolskyi Botanic Garden, Kremenchutska str., 1/79, Khorol, Poltava region, Ukraine, 37800 (horolbotsad@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5463-2642

SCOPUS: 58966431500

Svitlana HAPON

Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Geomatics, Land Management and Territorial Planning, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (gaponsv58@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4902-6055

Svitlana POTOTSKA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Biology, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Hetmana Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14000 (s_pototska@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3595-503X

SCOPUS: 58965295800

Tetyana SHKURA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Botany, Ecology and Methods of Biology Teaching, Poltava V.G. Korolenko National Pedagogical University, Ostrohradskyi str., 2, Poltava, Ukraine, 36000 (shctanya@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5087-369X

To cite this article: Krasovskiy V., Mezhenksyj V., Mezhenkska L., Cherniak T., Hapon S., Pototska S., Shkura T. (2025). Morfometrychnyi analiz plodiv *Ziziphus jujuba* Mill. kolektsii Khorolskoho botanichnoho sadu [Morphometric analysis of *Ziziphus jujuba* Mill. fruits from the Khorol botanical garden collection]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 133–144, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-133>

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF ZIZIPHUS JUJUBA MILL. FRUITS FROM THE KHOROL BOTANICAL GARDEN COLLECTION

Actuality. *Ziziphus jujuba* Mill. is a subtropical deciduous plant whose fruits contain biologically active compounds with a wide range of pharmacological effects. Due to the ease of cultivation, its production is observed in 48 countries, reflecting its significant nutritional and economic value. The fresh fruits of *Z. jujuba* have a short shelf life; therefore, research is increasingly focused on their processing into functional products with extended storage potential. Moreover, the characterization of fruit morphological traits serves as a fundamental basis for numerous research programs, including breeding initiatives.

Purpose of the study. To determine the size and weight of fruits, stones, and seeds of *Z. jujuba* forms from the Khorol Botanical Garden collection.

Materials and methods. The study was conducted throughout 2024. The research material consisted of fruits collected from 48 *Z. jujuba* plants (25 fruits per plant) at the ripening stage. Measurements and morphometric analyses of the studied traits were carried out under laboratory conditions at the Khorol Botanical Garden on the day of fruit harvesting.

Research results. Five of the genotypes studied produce large fruits. These are forms 5-3-11, 6-3-18, 5-3-17, 6-3-25 and 6-3-17. Form 5-3-11 has the largest fruits, weighing an average of 19.3 g, followed by form 6-3-18 with an average fruit weight of 12.4 g. Forms 5-3-17, 6-3-25 and 6-3-17 have fruits weighing more than 10 g and significantly outperform all other forms with smaller fruits. The fruits of form 5-3-11, the largest-fruited form, significantly outperform all other forms in terms of linear dimensions, with an average length of 42.4 mm and an average diameter of 27.1 mm. While fruit weight, length and diameter are strongly correlated, not all large-fruited forms have outstanding linear dimensions. The forms 6-3-25 and 5-3-11, which bear large fruit, also have the longest pits at 28.5 mm and 24.1 mm respectively. These forms differ significantly in this respect and surpass all others. The shortest pits (11.3 mm) are found in form 6-3-14, which also has the smallest fruits. The spherical fruits of form 6-3-14 contain an almost spherical pit, whereas the pits of other *Z. jujuba* forms are elongated. Form 6-3-25 has the longest seeds and the highest form index (the ratio of seed length to width), at 3.3. Close behind are forms 6-3-20, 5-3-5 and 6-3-16, which have a shape index of 3.0–3.1. Forms 5-3-11 and 6-3-23 have the largest pit diameter (9.9–9.7 mm). These forms also have the heaviest stones at 0.68–0.62 g. The thickness of the fruit pulp ranges from 3.0 to 9.5 mm, with the largest thickness found in large-fruited forms. In form 6-3-8, the stone accounts for almost a third of the fruit's weight, at 30.6%. In large-fruited forms, the stone is small, giving them a high edible pulp content: Forms 5-3-11 (96.3%), 6-3-18 (96.1%), 5-3-17 (94.9%), 6-3-17 (94.8%) and 6-3-25 (94.1%) have the highest pulp content. However, the medium-sized form 6-3-19 has the highest pulp content (96.7%) and is therefore the leader. Another medium-sized variety, 6-3-20, has a pulp content that exceeds that of most large-fruited varieties (96.1%). The forms with the largest fruit weight also have the most seeds. Form 5-3-11 therefore has the highest seed weight (0.056 g), followed by forms 6-3-18 (0.051 g), 6-3-23 (0.047 g) and 6-3-9 (0.043 g), which differ significantly from each other.

Conclusions. Morphometric studies of 48 fruiting individuals of *Z. jujuba* were conducted for the first time in the forest-steppe zone of Ukraine. In terms of fruit weight, the individuals belonged to the following categories: large-fruited (five forms, weighing over 10 g); medium-fruited (15 forms, weighing 5–10 g); small-fruited (21 forms, weighing 3–5 g); and very small-fruited (seven forms, weighing less than 3 g). Form 5-3-11 was found to be the most promising in the collection due to its high average fruit weight (19.3 g) and pulp content (96.3%). The variability of all linear parameters of fruits, stones and seeds, including stone weight, is within the normal range (coefficient of variation (CV) up to 44%), while fruit and seed weight are characterised by a high CV (57.5% and 50.0%, respectively), indicating significant potential for breeding. For fresh and canned consumption, large-fruited forms with a fruit weight of over 10 g are recommended, as well as the medium-fruited Form 6-3-19, which despite its average size has the highest pulp content (96.7%). Large-fruited forms are particularly valuable for further breeding work as sources of large fruit size and high pulp content, while small- and medium-fruited forms are valuable as sources of rootstocks and high winter hardiness.

The research was carried out within the framework of the program for the registration of local accessions at the National Centre for Plant Genetic Resources of Ukraine.

Key words: *Ziziphus jujuba* Mill., introduction, breeding, Forest-steppe zone, Ukraine.

Володимир КРАСОВСЬКИЙ

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач сектору акліматизації плодових, ягідних та лікарських культур, Хорольський ботанічний сад, вул. Кременчуцька, 1/79, офіс 46, м. Хорол, Полтавська обл., Україна, 37800 (horolbotsad@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8302-6593

SCOPUS: 58966431400

Володимир МЕЖЕНСЬКИЙ

доктор сільськогосподарських наук, старший науковий співробітник, професор кафедри садівництва ім. проф. В. Л. Симиренка, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041 (mezhl956@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3154-1120

Людмила МЕЖЕНСЬКА

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри ботаніки, дендрології та лісової селекції, Навчально-науковий інститут лісового та ландшафтно-паркового господарства, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Горіхуватський Шлях, 19, м. Київ, Україна, 03041 (mela57@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6520-1853

Тайсія ЧЕРНЯК

завідувач сектору дендрології, розмноження рослин та еколого-освітньої діяльності, Хорольський ботанічний сад, вул. Кременчуцька, 1/79, офіс 46, м. Хорол, Полтавська обл., Україна, 37800 (horolbotsad@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5463-2642

SCOPUS: 58966431500

Світлана ГАПОН

доктор біологічних наук, професор, професор кафедри геоматики, землеустрою та планування територій, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (garonsv58@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-4902-6055

Світлана ПОТОЦЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна, 14000 (s_pototska@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-3595-503X
SCOPUS: 58965295800

Тетяна ШКУРА

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри ботаніки, екології та методики навчання біології, Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка, вул. Остроградського, 2, м. Полтава, Україна, 36000 (shctanya@ukr.net)
ORCID: 0000-0002-5087-369X
SCOPUS: 60036138100

Бібліографічний опис статті: Красовський В., Меженський В., Меженська Л., Черняк Т., Гапон С., Потоцька С., Шкура Т. (2025). Морфометричний аналіз плодів *Ziziphus jujuba* Mill. колекції Хорольського ботанічного саду. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 133–144, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-133>

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ПЛОДІВ *ZIZIPHUS JUJUBA* MILL. КОЛЕКЦІЇ ХОРОЛЬСЬКОГО БОТАНІЧНОГО САДУ

Актуальність. *Ziziphus jujuba* Mill. – субтропічна листопадна рослина, плоди якої мають біологічно активні речовини із широким спектром фармакологічної дії. Завдяки легкості вирощування культури виробництво спостерігається у 48 країнах, що пов'язано з важливою харчовою та економічною цінністю. Свіжі плоди *Z. jujuba* мають короткий термін зберігання, тому поглиблюються дослідження щодо їх переробки на функціональні продукти тривалого зберігання, а важливість описів морфологічних ознак плодів є основою для багатьох дослідницьких програм, включно із селекційними.

Мета дослідження – встановлення розміру й маси плодів, кісточок і насінин форм *Z. jujuba* селекції Хорольського ботанічного саду.

Матеріали та методи. Досліджували стиглі плоди врожаю 2024 р. по 25 шт. кожної з 48 особин *Z. jujuba*, що становлять селекційний фонд Хорольського ботанічного саду (Полтавська обл., Лубенський р-н, м. Хорол). Морфометричний аналіз показників проводили в день заготівлі плодів.

Результати дослідження. П'ять досліджених генотипів мають великі плоди. Це 5-3-11, 6-3-18, 5-3-17, 6-3-25 і 6-3-17. Форма 5-3-11 має достовірно найбільші плоди масою 19,3 г. Їй поступається форма 6-3-18 (середня маса плодів – 12,4 г), яка достовірно перевершує інші форми. Форми 5-3-17, 6-3-25 і 6-3-17, які мають плоди більші за 10 г, достовірно перевершують усі інші форми з меншими плодами. Плоди найвеликопліднішої форми 5-3-11 достовірно перевершують всі інші форми за лінійними розмірами, маючи довжину 42,4 мм і діаметр 27,1 мм. Хоча ознаки маси, довжини й діаметра плодів сильно корелюють між собою, проте не всі великоплідні форми мають видатні лінійні показники.

Форми 6-3-25 і 5-3-11 з великими плодами мають і найдовші кісточки – 28,5 і 24,1 мм відповідно. Вони достовірно різняться за цим показником між собою і перевершують всі інші форми. Достовірно найкоротші кісточки у форми 6-3-14 (11,3 мм), яка має і достовірно найкоротші плоди. Кулясті плоди форми 6-3-14 містять і майже кулясту кісточку, тоді як у інших форм *Z. jujuba* кісточка видовжена. Форма 6-3-25 з найдовшими кісточками має і найбільший індекс форми (відношення довжини до ширини кісточки) – 3,3. Наближеними до неї є форми 6-3-20, 5-3-5, 6-3-16 з індексом форми 3,0–3,1. Форми 5-3-11 і 6-3-23 мають достовірно найбільший діаметр кісточок – 9,9–9,7 мм. Вони мають й найважчі кісточки – 0,68–0,62 г.

Товщина м'якуша плодів коливається від 3,0 до 9,5 мм, будучи найбільшою у великоплідних форм. У форми 6-3-8 частка кісточки становить майже третину маси плода – 30,6%. У великоплідних форм частка кісточки невелика, отже, вони мають високий вміст їстівного м'якуша: 5-3-11 (96,3%), 6-3-18 (96,1%), 5-3-17 (94,9%), 6-3-17 (94,8%), 6-3-25 (94,1%). Проте лідером є середньоплідна форма 6-3-19 з найвищим вмістом м'якуша (96,7%). Інша середньоплідна форма 6-3-20 також перевищує більшість великоплідних форм за вмістом м'якуша (96,1%).

Найбільші за вагою плодів форми мають і найбільше насіння. Так, форма 5-3-11 має достовірно найбільшу вагу насінини (0,056 г), за нею слідує форма 6-3-18 (0,051 г), 6-3-23 (0,047 г) і 6-3-9 (0,043 г), які достовірно різняться між собою.

Висновки. В умовах Лісостепу України вперше проведено морфометричні дослідження 48 плодоносних особин *Z. jujuba*. За масою плодів вони належать до великоплідних (5 форм, маса понад 10 г), середньоплідних (15 форм, маса 5–10 г), дрібноплідних (21 форма, маса 3–5 г) і дуже дрібноплідних (7 форм, маса менша за 3 г). Виявлено, що форма 5-3-11 є найперспективнішою серед колекції, оскільки має достовірно найбільшу середню масу плода (19,3 г) та найбільшу частку м'якуша (96,3%). Мінливість усіх лінійних параметрів плодів, кісточок та насінин, включно з масою кісточок, вкладається в межі норми ($CV = 11,2$ – $28,2\%$), тоді як маса плодів і маса насінин характеризується високим коефіцієнтом варіювання (57,5 і 50,0% відповідно), що вказує на значний потенціал для селекції. Для вживання у свіжому та консервованому вигляді рекомендовані вели-

коплідні форми з масою плодів понад 10 г, а також середньоплідна форма 6-3-19, яка, попри середні розміри, має найвищий вміст м'якуша (96,7%). Особливо цінними для подальшої селекційної роботи є великоплідні форми (як джерела великоплідності та високого вмісту м'якуша), а також дрібно- та середньоплідні форми (як джерела підвищені високої зимостійкості).

Дослідження проведено в рамках програми реєстрації місцевих зразків у Національному центрі генетичних ресурсів рослин України.

Ключові слова: *Ziziphus jujuba* Mill., плоди, морфометричні показники, інтродукція, селекція, Лісостепова зона, Україна.

Introduction. Actuality. *Ziziphus jujuba* Mill. (family *Rhamnaceae* Juss.) is a subtropical, deciduous, tree-like plant whose fruits are characterized by high nutritional value and contain biologically active compounds with a wide range of pharmacological effects. The species grows as a small tree or a spreading shrub. The fruit is a succulent pyrene of the most diverse shapes: ranging from spherical, oblong, elongated, ovoid, to pear-shaped forms, measuring up to 3–4 cm in length and up to 2.5 cm in diameter, with a thin, glossy skin. The pulp, depending on the cultivar or form, varies in texture – sometimes dry, mealy, and loose, while in other cases juicy and dense. The stone (endocarp) also varies in shape, from rounded to elongated.

The fruits of *Z. jujuba* differ from those of other fruit crops by their high concentration of dry matter and exceptional nutritional value. They are consumed fresh or preserved through drying and other culinary processing methods.

Modern literature sources indicate that China is one of the largest producers of *Z. jujuba* fruits in the world, with more than 40% of the global harvest cultivated in this country. According to Yang et al. (2021), its plantations cover an area of approximately 2 million hectares, serving as a primary source of income for about 20 million farmers, while more than 1 billion people across Asia use *Z. jujuba* in traditional medicine.

A growing interest in *Ziziphus jujuba* cultivation has been observed in Egypt, Iran, Saudi Arabia, Algeria, and Iraq, primarily due to the fruit's health-promoting properties and the ease of cultivation. In the United States, *Z. jujuba* is grown mainly in the southwestern, southern, and southeastern states. It is also cultivated in parts of Europe, particularly in Italy and the Balkans, according to Shahrajabian et al. (2020). As reported by Wu et al. (2025) and Ruan et al. (2024), *Z. jujuba* is now grown in more than 48 countries worldwide, a trend driven by its high nutritional, economic, and ecological value. The fruits of *Z. jujuba* have been used for thousands of years as a food source, dietary supplement, and natural flavoring due to their rich nutritional composition and beneficial bioactive compounds. An increasing body of evidence confirms the therapeutic benefits of *Z. jujuba*, including anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, immunostimulatory, neuroprotective, hepatoprotective, and gastroprotective effects. These properties are primarily attributed to its key biologically active constituents (Lu et al., 2021; Movahed et al., 2024; Zhu et al., 2024).

Since fresh *Z. jujuba* fruits have a short shelf life, recent research has increasingly focused on developing functional processed products with extended storage stability, high consumer acceptability, and proven health benefits (Rashwan et al., 2020; Stan et al., 2021; Jia et al., 2025). Equally important are studies on the morphological structure of *Z. jujuba* fruits. In particular, Fukalova et al. (2023) reported significant variation in fruit size and shape, mainly attributed to cultivar differences. They also noted that these variations do not affect the degree of fruit sphericity, which is an important criterion for *Z. jujuba* fruit characterization. According to Khadivi et al. (2021, 2022), special attention is given to the description of morphological traits, including the dimensions of both fruit and seed, which serve as the foundation for numerous research initiatives, particularly in breeding programs.

In Ukraine, within the forest-steppe zone, the distribution of *Z. jujuba* is limited by climatic conditions and the insufficient availability of planting material. Therefore, one of the primary objectives for breeders is the development of large-fruited forms adapted to changing environmental conditions, that combine beneficial properties with the commercial qualities required by the modern market.

On the collection plots of the Khorol Botanical Garden, the introduced *Z. jujuba* plants and their breeding forms (small- and medium-fruited) endured temperature drops down to –28 to –30 °C during the period of deep winter dormancy without visible damage. In contrast, large-fruited breeding forms, when grown in open areas exposed to strong winds and without protective agronomic measures, showed partial dieback or significant injury. At the same time, protective agronomic practices for large-fruited *Z. jujuba* forms introduced through vegetative material transfer proved effective only for individuals of relatively small size. Therefore, the main objective of subsequent research was to obtain hybrid seeds of *Z. jujuba* under introduction conditions that could transmit genes controlling both winter hardiness and large fruit size to the progeny. In the course of the study, hybrid seeds were obtained to breed locally adapted large-fruited, winter-hardy forms through open pollination among parental components of the species. Crosses were performed between well-adapted, winter-hardy, medium-fruited local forms selected after several reproductive cycles and large-fruited cultivars

that, under the conditions of Ukraine's Forest-Steppe region, required mandatory protection from low temperatures in winter. According to Krasovsky (2020), genotypes such as the cultivars 'Tayangzao' and 'Vakhshskij' were used as sources of large-fruited traits in hybridization. In 2011, the hybrid seeds were sown in a nursery, and by 2014, the seedlings were transplanted to the collection plot "Garden of Subtropical Fruit Crops" at the Khorol Botanical Garden. At present, the collection comprises 50 *Z. jujuba* individuals, of which 48 are fruit-bearing.

Morphometric studies of the fruits of *Z. jujuba* breeding forms from the Khorol Botanical Garden collection are of particular relevance, as they constitute part of a comprehensive research effort aimed at registering local accessions in the National Center for Plant Genetic Resources of Ukraine, affiliated with the Institute of Plant Production named after V. Ya. Yuriev of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Purpose of the study was to determine the size and weight of the fruits, stones, and seeds of *Z. jujuba* Mill. breeding forms developed at the Khorol Botanical Garden.

Materials and methods. *Plant material.* The experimental material consisted of fresh fruits from 48 collection forms of *Z. jujuba* bred at the Khorol Botanical Garden. The research was conducted in 2024. Fruit sampling (25 fruits per breeding form) was carried out during the period of weight ripening (from the second decade of September to the first decade of November), when the fruits reached the color, taste, and pulp consistency characteristic of each breeding form.

Morphological measurements and weighing. Measurements were performed under laboratory conditions at the Khorol Botanical Garden on the same day the fruits were harvested. Morphological studies included the following: length and diameter of fruit and stone; seed length, width, and thickness. These parameters were determined using an electronic digital caliper (model 300-I-0.01, IIIIИ Shahe, China, 2021) in millimeters. The weight of fruits, stones, and seeds was measured using electronic scales (model FEH-300, 0.01 g precision, Ukraine, 2022; error ± 0.01 g). Fruit grouping and classification were performed according to the recommendations of Pasenkov et al. (1975).

Statistical data processing. Descriptive statistics were applied for data analysis, including the calculation of mean values (M), standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV%). Statistical analyses were conducted in Microsoft Excel Office 2019 using analysis of variance (ANOVA). The significance of differences between means at a 95% confidence level ($p \leq 0.05$) was determined using Fisher's Least Significant Difference (LSD) test.

Results and Discussion. The fruit of *Z. jujuba* is a single-stone drupe that usually contains one seed; however, in small-fruited breeding forms, two seeds were occasionally observed within a single stone. The shape of the fruit varies from round to ellipsoidal. The color of the skin of ripe fruits, depending on the breeding form, ranges from brownish-yellow to dark brown (Fig. 1).

Table 1 presents the morphometric and statistical parameters of fruits from the studied breeding forms of *Z. jujuba*.



Fig. 1. Fruits of the *Z. jujuba* breeding forms from the Khorol Botanical Garden collection

Note: The breeding forms are presented with continuous numbering.

Table 1

Morphometric parameters of *Z. jujuba* fruits

Continuous Numbering	Breeding Form	Length, mm		Diameter, mm		Thickness, mm		Weight, g	
		lim	M±SD	lim	M±SD	lim	M±SD	lim	M±SD
1.	5-3-1	5-6	5.2±0.4	4-5	4.0±0.2	1-2	1.1±0.3	0.01-0.02	0.01±0.002
2.	5-3-2	7-9	7.4±0.8	5-6	5.1±0.3	2-3	2.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
3.	5-3-3	8-10	8.9±0.4	4-6	4.9±0.4	2-3	2.6±0.5	0.02-0.03	0.03±0.005
4.	5-3-4	6-9	7.0±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
5.	5-3-5	7-9	8.0±0.8	4-6	5.2±0.6	1-2	1.4±0.5	0.02-0.03	0.02±0.004
6.	5-3-6	7-9	7.8±0.9	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
7.	5-3-7	6-8	6.4±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.4±0.4	0.01-0.02	0.01±0.005
8.	5-3-8	6-8	6.9±0.8	5-7	5.6±0.9	1-2	1.3±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
9.	5-3-9	5-6	5.4±0.5	3-4	3.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
10.	5-3-10	5-7	6.0±0.6	3-4	3.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
11.	5-3-11	15-18	5.6±0.8	5-6	5.3±0.5	1-2	1.4±0.5	0.05-0.07	0.06±0.008
12.	5-3-12	5-7	5.7±0.8	4-6	5.3±0.6	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
13.	5-3-13	6-9	7.7±1.2	4-5	4.5±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
14.	5-3-14	5-7	6.3±0.8	4-5	4.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.01-0.02	0.02±0.005
15.	5-3-15	5-7	5.6±0.7	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
17.	5-3-17	7-8	7.2±0.4	4-6	5.1±0.5	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
18.	5-3-18	6-8	6.6±0.9	5-6	4.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
19.	5-3-19	5-6	5.5±0.5	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
20.	5-3-20	7-9	8.2±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
21.	5-3-21	6-9	7.8±0.9	5-6	5.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
22.	5-3-22	7-8	7.2±0.4	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
23.	5-3-23	8-10	8.2±0.5	4-5	4.9±0.3	1-2	1.6±0.6	0.01-0.02	0.02±0.005
24.	5-3-24	5-7	5.3±0.7	4-5	4.2±0.2	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.004
25.	5-3-25	7-10	8.3±1.0	4-6	5.2±0.5	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
27.	6-3-2	8-10	8.4±0.7	5-6	5.1±0.3	2-3	2.1±0.3	0.01-0.02	0.01±0.003
28.	6-3-3	6-7	6.3±0.5	5-6	5.7±0.5	1-2	1.6±0.5	0.01-0.02	0.02±0.005
29.	6-3-4	11-12	11.2±0.4	5-7	5.4±0.8	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
30.	6-3-5	6-7	6.2±0.4	5-5	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
31.	6-3-6	7-10	8.3±1.2	5-6	5.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.03-0.04	0.03±0.004
32.	6-3-7	5-6	5.2±0.4	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
33.	6-3-8	5-7	6.1±0.6	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.003
34.	6-3-9	6-8	7.2±0.6	4-6	5.2±0.6	1-2	1.3±0.5	0.04-0.05	0.04±0.005
35.	6-3-10	6-8	7.1±0.7	5-6	5.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
36.	6-3-11	5-7	6.2±0.8	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
37.	6-3-12	9-11	9.2±0.5	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
38.	6-3-13	7-8	7.2±0.4	5-7	5.9±0.7	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.004
39.	6-3-14	5-6	5.5±0.5	5-6	5.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
40.	6-3-15	5-7	6.4±0.7	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
41.	6-3-16	8-10	9.6±0.7	5-6	5.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.03-0.04	0.04±0.005
42.	6-3-17	7-10	7.9±1.2	4-5	4.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.03-0.04	0.03±0.005
43.	6-3-18	7-9	7.3±0.7	5-7	5.8±0.6	2-3	1.1±0.3	0.05-0.06	0.05±0.003
44.	6-3-19	7-10	8.9±0.7	4-5	4.1±0.3	1-2	1.1±0.3	0.02-0.03	0.02±0.003
45.	6-3-20	8-11	9.5±1.1	5-6	5.3±0.5	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.003
46.	6-3-21	5-7	6.3±0.5	5-6	5.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.02-0.03	0.04±0.005
47.	6-3-22	6-9	7.3±1.2	4-6	4.9±0.8	2-3	2.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
48.	6-3-23	5-7	5.7±0.5	4-5	4.7±0.5	1-2	1.7±0.5	0.04-0.05	0.05±0.005
49.	6-3-24	8-10	8.6±0.8	4-6	5.5±0.6	1-2	1.5±0.5	0.02-0.03	0.03±0.005
50.	6-3-25	9-12	10.5±1.0	5-7	6.6±0.6	1-2	1.7±0.5	0.03-0.04	0.04±0.005
LSD _{0.05}			0.41		0.28		0.25		0.003

Note: lim – range; M±SD – mean ± standard deviation; LSD – Least Significant Difference.

According to Sinko (1975), the fruits of *Z. jujuba* are classified as large – with a weight exceeding 10 g, medium – 5–10 g, small – 3–5 g, and very small – less than 3 g.

Five of the studied genotypes have large fruits. They are 5-3-11, 6-3-18, 5-3-17, 6-3-25, and 6-3-17. The breeding form 5-3-11 has the statistically largest fruits, with the weight of 19.3 g. It was followed by form 6-3-18 (average fruit weight 12.4 g), which significantly exceeds the other forms. The forms 5-3-17, 6-3-25, and 6-3-17, whose fruits weighed more than 10 g, also significantly surpass all other forms with smaller fruits. Fifteen breeding forms are identified as medium-fruited: 6-3-20, 6-3-12, 6-3-16, 6-3-4, 5-3-15, 6-3-6, 5-3-2, 6-3-22, 5-3-25, 6-3-23, 5-3-13, 6-3-19, 5-3-24, 5-3-14, and 5-3-3. Twenty-one forms are classified as small-fruited: 5-3-9, 5-3-23, 5-3-22, 6-3-24, 5-3-5, 6-3-5, 6-3-21, 6-3-10, 5-3-18, 6-3-11, 6-3-2, 6-3-15, 5-3-21, 5-3-8, 6-3-13, 6-3-3, 5-3-19, 5-3-4, 5-3-10, 5-3-6, and 5-3-1. Seven breeding forms are categorized as very small-fruited: 5-3-12, 6-3-9, 6-3-7, 5-3-7, 5-3-20, 6-3-14, 6-3-8. There is no clear boundary between the last three groups. For example, the medium-fruited form 5-3-3 (5.1 g) does not differ significantly in fruit weight from the small-fruited form 5-3-9 (4.8 g). Similarly, the small-fruited form 5-3-1 (3.0 g) shows no significant difference compared to the very small-fruited forms 5-3-12 and 6-3-9, with average fruit weight of 2.9 g and 2.7 g, respectively.

The fruits of the largest-fruited form, 5-3-11, significantly exceed all other forms in their linear dimensions, measuring 42.4 mm in length and 27.1 mm in diameter. The fruits of form 6-3-25 rank second in length

(37.7 mm), significantly surpassing the other forms in this parameter. However, by fruit diameter, they belong to the same group as forms 6-3-6, 6-3-20, and 5-3-23, while being slightly inferior to forms 6-3-18 (26.0 mm) and 5-3-17 (24.8 mm), which hold the second and third positions, respectively.

In terms of fruit length, following forms 5-3-11 and 6-3-25 is a group consisting of forms 6-3-6, 6-3-12, 6-3-18, and 6-3-20, which do not differ significantly from each other but are all superior to the remaining forms.

Although fruit weight, length, and diameter are strongly correlated traits, not all large-fruited forms display outstanding linear dimensions. For example, form 5-3-17 ranked only tenth in fruit length, while form 6-3-17 ranked ninth in fruit diameter.

The range of variation in fruit traits is as follows: total and mean fruit length – 11–48 mm (13–42 mm); total and mean diameter – 10–31 mm (11–27 mm); total and mean fruit weight – 0.7–23.4 g (0.8–18.3 g). Variation within 5–44% is considered normal for plants, while 45–63% indicates high variability (Mezhenskyj, 2017). In the studied *Z. jujuba* forms, fruit length and diameter vary within the normal range – 21.4% and 17.4%, respectively. The coefficient of variation for fruit weight (57.5%) indicates substantial variability.

The stones of the examined plants are round in cross-section, with terminal tapering of varying sharpness and a distinctly sculptured surface (Fig. 2).

Table 2 presents the morphometric parameters of the fruit stones.

Forms 6-3-25 and 5-3-11, which produce large fruits, also have the longest stones – 28.5 mm and 24.1 mm,



Fig. 2. Stones of fruits from the *Z. jujuba* breeding forms of the Khorol Botanical Garden collection

Note: continuous numbering of the studied forms is provided.

Table 2

Morphometric parameters of fruit stones of *Z. jujuba* breeding forms from the Khorol Botanical Garden

Continuous Numbering	Breeding Form	Length, mm		Diameter, mm		Weight, g	
		lim	M±SD	lim	M±SD	lim	M±SD
1	5-3-1	12–14	12.1±0.4	7–8	7.0±0.2	0.2–0.3	0.26±0.03
2	5-3-2	17–19	17.2±0.5	8–9	8.2±0.4	0.4–0.5	0.45±0.04
3	5-3-3	20–23	21.1±0.5	7–9	7.9±0.4	0.4–0.5	0.46±0.03
4	5-3-4	15–18	16.0±0.8	7–8	7.2±0.4	0.3–0.4	0.36±0.03
5	5-3-5	21–24	22.2±1.2	7–8	7.4±0.5	0.3–0.4	0.36±0.05
6	5-3-6	16–19	17.3±1.4	7–8	7.3±0.5	0.2–0.3	0.27±0.03
7	5-3-7	14–17	14.4±0.9	6–7	7.2±0.4	0.3–0.4	0.35±0.03
8	5-3-8	15–17	15.9±0.8	8–9	8.2±0.4	0.3–0.4	0.36±0.04
9	5-3-9	16–18	16.6±0.8	7–8	7.4±0.5	0.3–0.4	0.36±0.02
10	5-3-10	19–22	20.2±0.9	7–8	7.3±0.5	0.3–0.4	0.35±0.03
11	5-3-11	23–28	24.1±1.6	9–12	9.9±1.2	0.6–0.9	0.68±0.08
12	5-3-12	14–16	14.7±0.8	7–8	7.4±0.5	0.2–0.3	0.26±0.04
13	5-3-13	18–21	19.7±1.2	7–8	7.5±0.5	0.3–0.4	0.36±0.04
14	5-3-14	12–14	13.3±0.8	8–9	8.6±0.5	0.3–0.4	0.36±0.03
15	5-3-15	15–18	15.8±1.1	8–9	8.3±0.5	0.4–0.5	0.44±0.02
17	5-3-17	17–20	17.8±1.1	9–10	9.2±0.4	0.5–0.6	0.54±0.03
18	5-3-18	14–17	15.0±1.4	7–8	7.3±0.5	0.2–0.3	0.27±0.04
19	5-3-19	12–14	13.0±1.0	7–8	7.5±0.5	0.2–0.3	0.25±0.02
20	5-3-20	14–16	15.1±0.8	6–7	6.2±0.4	0.1–0.2	0.17±0.03
21	5-3-21	18–20	19.0±0.7	9–10	9.2±0.4	0.5–0.6	0.58±0.03
22	5-3-22	14–17	15.0±0.9	6–7	6.2±0.4	0.3–0.4	0.35±0.02
23	5-3-23	17–20	18.1±0.7	7–8	7.9±0.3	0.3–0.4	0.36±0.03
24	5-3-24	20–23	20.8±1.0	8–10	8.3±0.7	0.5–0.7	0.56±0.07
25	5-3-25	15–18	16.3±1.0	8–9	8.2±0.4	0.4–0.5	0.48±0.02
27	6-3-2	13–16	13.8±1.1	7–9	8.1±0.4	0.3–0.4	0.36±0.03
28	6-3-3	14–17	15.3±1.1	7–8	7.7±0.5	0.3–0.4	0.37±0.03
29	6-3-4	18–21	19.1±1.0	7–9	7.4±0.8	0.3–0.5	0.42±0.07
30	6-3-5	18–20	18.8±0.7	8–9	8.3±0.5	0.4–0.6	0.50±0.04
31	6-3-6	18–21	19.3±1.2	7–8	7.4±0.5	0.4–0.5	0.44±0.04
32	6-3-7	13–15	13.6±0.9	8–9	8.2±0.4	0.3–0.4	0.35±0.03
33	6-3-8	14–15	14.2±0.4	6–7	6.2±0.4	0.2–0.3	0.25±0.02
34	6-3-9	18–20	19.2±0.6	8–10	9.2±0.6	0.5–0.6	0.56±0.03
35	6-3-10	15–16	15.3±0.5	7–8	7.2±0.4	0.2–0.3	0.26±0.04
36	6-3-11	14–16	15.2±0.8	8–10	9.3±0.8	0.3–0.4	0.37±0.02
37	6-3-12	22–25	22.9±1.0	8–9	8.3±0.5	0.4–0.6	0.49±0.04
38	6-3-13	14–16	14.9±0.7	7–9	7.9±0.7	0.4–0.5	0.46±0.03
39	6-3-14	10–12	11.3±0.8	7–8	7.4±0.5	0.2–0.3	0.26±0.02
40	6-3-15	14–15	14.5±0.5	8–9	8.5±0.5	0.3–0.4	0.37±0.02
41	6-3-16	19–20	19.6±0.5	6–7	6.6±0.5	0.2–0.3	0.26±0.02
42	6-3-17	20–23	20.9±1.2	8–9	8.3±0.5	0.5–0.6	0.54±0.04
43	6-3-18	18–21	19.0±1.0	8–10	8.8±0.6	0.4–0.6	0.48±0.05
44	6-3-19	15–18	17.0±0.6	7–8	7.1±0.3	0.4–0.5	0.47±0.01
45	6-3-20	17–21	19.4±1.3	6–7	6.3±0.5	0.3–0.4	0.35±0.02
46	6-3-21	13–15	14.3±0.5	7–8	7.6±0.5	0.3–0.4	0.33±0.03
47	6-3-22	17–20	18.3±1.2	7–9	7.8±0.8	0.4–0.5	0.46±0.03
48	6-3-23	18–20	18.8±0.5	9–10	9.7±0.5	0.5–0.6	0.56±0.02
49	6-3-24	17–20	18.3±1.1	8–9	8.5±0.5	0.4–0.6	0.50±0.50
50	6-3-25	27–30	28.5±1.0	8–9	8.7±0.5	0.5–0.7	0.62±0.62
LSD ₀₀₅			0.52		0.29		0.02

Note: lim – range; M±SD – mean ± standard deviation; LSD – Least Significant Difference.

respectively. These two forms differ significantly from each other in this parameter and exceed all others. The third position by stone length (22.9 mm) belongs to form 6-3-12, which bears medium-sized fruits. It is followed by form 5-3-5 with a stone length of 21.1 mm, which is significantly shorter than that of form 6-3-12 but longer than in the subsequent forms. Interestingly, 5-3-5 is not among the leading forms in either fruit length or fruit weight. The shortest stones were recorded in form 6-3-14 (11.3 mm), which also has the smallest fruits. The spherical fruits of 6-3-14 contain nearly round stones, while stones of other *Z. jujuba* forms are elongated.

Form 6-3-25, with the longest stones, also has the highest shape index (length-to-width ratio) – 3.3. Close values were observed in forms 6-3-20, 5-3-5, and 6-3-16, with indices ranging from 3.0 to 3.1.

Forms 5-3-11 and 6-3-23 have significantly larger stone diameters – 9.9 mm and 9.7 mm, respectively – followed by a group of forms (6-3-11, 5-3-21, 5-3-17, 6-3-9) with diameters of 9.3–9.2 mm. These two forms, 5-3-11 and 6-3-23, with the largest linear dimensions of stones, also have the heaviest stones, weighing 0.68–0.62 g, which significantly exceeds the next group (0.56–0.48 g) that includes forms 5-3-21, 5-3-24, 6-3-23, 6-3-9, 5-3-17, 6-3-17, 6-3-24, 6-3-5, 6-3-12, and 6-3-18. The group of forms: 5-3-6, 6-3-16, 5-3-1, 6-3-10, 5-3-12, 6-3-14, 5-3-19, 6-3-8, and 5-3-20 has the lightest stones, weighing only 0.27–0.17 g.

The pulp thickness of the fruits ranges from 3.0 to 9.5 mm, being greatest in large-fruited forms. An impor-

tant quality indicator is the seed-to-pulp ratio as a percentage of total fruit weight. The poorest value was observed in form 6-3-8, where the stone accounts for almost one-third of the fruit's weight (30.6%). In large-fruited forms, the stone proportion is small, resulting in a high content of edible pulp: 5-3-11 (96.3%), 6-3-18 (96.1%), 5-3-17 (94.9%), 6-3-17 (94.8%), and 6-3-25 (94.1%). However, the highest pulp content was recorded in the medium-fruited form 6-3-19 (96.7%). Another medium-fruited form, 6-3-20, also exceeds most large-fruited forms in pulp percentage (96.1%).

All stone parameters show coefficients of variation within normal limits: length – 19.2%, diameter – 11.2%, and weight – 28.2%.

The seeds of the studied breeding forms are ellipsoid, often laterally compressed, with some having a pointed apex (Fig. 3).

The characteristics of the seeds are presented in Table 3.

Seed variability falls within the normal range: the coefficient of variation for length is 19.9%, for width – 13.5%, and for thickness – 21.8%. However, seed weight shows high variability – 50.0%

Larger seeds generally have better germination potential, as they contain a greater reserve of nutrients. The form 6-3-4 has significantly the longest seeds (11.2 mm), followed by form 6-3-25, whose seeds (10.5 mm) are significantly longer than those of the next forms. Form 6-3-25 has significantly the widest seeds (6.6 mm). The greatest thickness was recorded in



Fig. 3. Seeds of fruits from the *Z. jujuba* breeding forms of the Khorol Botanical Garden collection. October 9, 2024

Note: continuous numbering of the studied forms is provided.

Table 3

Morphometric parameters of *Z. jujuba* seeds from the breeding forms of the Khorol Botanical Garden

Continuous Numbering	Breeding Form	Length, mm		Diameter, mm		Thickness, mm		Weight, g	
		lim	M±SD	lim	M±SD	lim	M±SD	lim	M±SD
1	5-3-1	5-6	5.2±0.4	4-5	4.0±0.2	1-2	1.1±0.3	0.01-0.02	0.01±0.002
2	5-3-2	7-9	7.4±0.8	5-6	5.1±0.3	2-3	2.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
3	5-3-3	8-10	8.9±0.4	4-6	4.9±0.4	2-3	2.6±0.5	0.02-0.03	0.03±0.005
4	5-3-4	6-9	7.0±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
5	5-3-5	7-9	8.0±0.8	4-6	5.2±0.6	1-2	1.4±0.5	0.02-0.03	0.02±0.004
6	5-3-6	7-9	7.8±0.9	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
7	5-3-7	6-8	6.4±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.4±0.4	0.01-0.02	0.01±0.005
8	5-3-8	6-8	6.9±0.8	5-7	5.6±0.9	1-2	1.3±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
9	5-3-9	5-6	5.4±0.5	3-4	3.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
10	5-3-10	5-7	6.0±0.6	3-4	3.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
11	5-3-11	15-18	5.6±0.8	5-6	5.3±0.5	1-2	1.4±0.5	0.05-0.07	0.06±0.008
12	5-3-12	5-7	5.7±0.8	4-6	5.3±0.6	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
13	5-3-13	6-9	7.7±1.2	4-5	4.5±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
14	5-3-14	5-7	6.3±0.8	4-5	4.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.01-0.02	0.02±0.005
15	5-3-15	5-7	5.6±0.7	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
17	5-3-17	7-8	7.2±0.4	4-6	5.1±0.5	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
18	5-3-18	6-8	6.6±0.9	5-6	4.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
19	5-3-19	5-6	5.5±0.5	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
20	5-3-20	7-9	8.2±0.8	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
21	5-3-21	6-9	7.8±0.9	5-6	5.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
22	5-3-22	7-8	7.2±0.4	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
23	5-3-23	8-10	8.2±0.5	4-5	4.9±0.3	1-2	1.6±0.6	0.01-0.02	0.02±0.005
24	5-3-24	5-7	5.3±0.7	4-5	4.2±0.2	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.004
25	5-3-25	7-10	8.3±1.0	4-6	5.2±0.5	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
27	6-3-2	8-10	8.4±0.7	5-6	5.1±0.3	2-3	2.1±0.3	0.01-0.02	0.01±0.003
28	6-3-3	6-7	6.3±0.5	5-6	5.7±0.5	1-2	1.6±0.5	0.01-0.02	0.02±0.005
29	6-3-4	11-12	11.2±0.4	5-7	5.4±0.8	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.004
30	6-3-5	6-7	6.2±0.4	5-5	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
31	6-3-6	7-10	8.3±1.2	5-6	5.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.03-0.04	0.03±0.004
32	6-3-7	5-6	5.2±0.4	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
33	6-3-8	5-7	6.1±0.6	4-5	4.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.01-0.02	0.01±0.003
34	6-3-9	6-8	7.2±0.6	4-6	5.2±0.6	1-2	1.3±0.5	0.04-0.05	0.04±0.005
35	6-3-10	6-8	7.1±0.7	5-6	5.2±0.4	1-2	1.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
36	6-3-11	5-7	6.2±0.8	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
37	6-3-12	9-11	9.2±0.5	5-6	5.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.02-0.03	0.02±0.005
38	6-3-13	7-8	7.2±0.4	5-7	5.9±0.7	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.004
39	6-3-14	5-6	5.5±0.5	5-6	5.4±0.5	1-2	1.4±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
40	6-3-15	5-7	6.4±0.7	4-5	4.5±0.5	1-2	1.5±0.5	0.01-0.02	0.01±0.005
41	6-3-16	8-10	9.6±0.7	5-6	5.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.03-0.04	0.04±0.005
42	6-3-17	7-10	7.9±1.2	4-5	4.3±0.5	1-2	1.3±0.5	0.03-0.04	0.03±0.005
43	6-3-18	7-9	7.3±0.7	5-7	5.8±0.6	2-3	1.1±0.3	0.05-0.06	0.05±0.003
44	6-3-19	7-10	8.9±0.7	4-5	4.1±0.3	1-2	1.1±0.3	0.02-0.03	0.02±0.003
45	6-3-20	8-11	9.5±1.1	5-6	5.3±0.5	1-2	1.2±0.4	0.03-0.04	0.03±0.003
46	6-3-21	5-7	6.3±0.5	5-6	5.6±0.5	1-2	1.6±0.5	0.02-0.03	0.04±0.005
47	6-3-22	6-9	7.3±1.2	4-6	4.9±0.8	2-3	2.2±0.4	0.02-0.03	0.02±0.004
48	6-3-23	5-7	5.7±0.5	4-5	4.7±0.5	1-2	1.7±0.5	0.04-0.05	0.05±0.005
49	6-3-24	8-10	8.6±0.8	4-6	5.5±0.6	1-2	1.5±0.5	0.02-0.03	0.03±0.005
50	6-3-25	9-12	10.5±1.0	5-7	6.6±0.6	1-2	1.7±0.5	0.03-0.04	0.04±0.005
LSD ₀₀₅			0.41		0.28		0.25		0.003

Note: lim – range; M ± SD – mean ± standard deviation; LSD – Least Significant Difference.

seeds of form 5-3-3 (2.6 mm), followed by the group of forms 6-3-22, 5-3-2, and 6-3-2, with seed thickness ranging from 2.2 to 2.1 mm. The largest in fruit weight forms also have the largest seeds. Thus, form 5-3-11 has a significantly higher seed weight (0.056 g), followed by forms 6-3-18 (0.051 g), 6-3-23 (0.047 g), and 6-3-9 (0.043 g), which differ significantly from each other.

Conclusions. Under the conditions of the Forest-Steppe zone of Ukraine, morphometric studies of 48 fruit-bearing specimens of *Z. jujuba* were conducted for the first time.

Based on fruit weight, the studied forms were classified as large-fruited (5 forms, fruit weight over 10 g), medium-fruited (15 forms, 5–10 g), small-fruited (21 forms, 3–5 g), and very small-fruited (7 forms, less than 3 g). It was found that form 5-3-11 is the most promising among the collection, as it has the highest average fruit weight (19.3 g) and the greatest pulp proportion (96.3%).

The variability of all linear parameters of fruits, stones, and seeds – including stone weight – falls within the normal range (CV = 11.2–28.2%), while fruit weight and seed weight show high coefficients of variation (57.5% and 50.0%, respectively), indicating substantial potential for further breeding.

Large-fruited forms with fruit weight above 10 g, as well as the medium-fruited form 6-3-19 – which, despite its moderate size, has the highest pulp content (96.7%) – are recommended for fresh consumption and processing.

Particularly valuable for future breeding work are the large-fruited forms (as sources of fruit size and high pulp content) and the small- and medium-fruited forms (as sources of rootstocks and high winter hardiness).

The study was carried out within the framework of the program for registering local accessions at the National Center for Plant Genetic Resources of Ukraine.

BIBLIOGRAPHY

- Красовський В. В. Селекція крупноплідних форм унабі справжнього (*Zizyphus jujuba* Mill.) у Хорольському ботанічному саду. *Екологічні науки*. 2020. № 6 (33). С. 128–132. <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.6-33.19>.
- Меженський В. М. Основи наукових досліджень у садівництві. Розрахунки в Microsoft Excel. Київ : Ліпа-К, 2017. 212 с.
- Fukalova T., García-Martínez M.D., Esteve Ciudad P., Raigón Jiménez M.D. The Effects of Low-Input (Wild and Organic Farming) Conditions on the Nutritional Profile of *Zizyphus jujuba* Mill. Fruits from the Valencian Mediterranean. *Sustainability*. 2023. Vol. 15. 14587. <https://doi.org/10.3390/su151914587>.
- Jia F., Wang B., Ma H., Bai C., Zhang Y. Research progress on extraction, separation, structure, and biological activities of polysaccharides from jujube fruit (*Zizyphus jujuba* Mill.): a review. *Frontiers in Chemistry*. 2025. Vol. 13. 1581947. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1581947>.
- Khadiji A., Beigi F. Morphological and chemical characterizations of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) to select superior accessions. *Food Science & Nutrition*. 2022. Vol. 10. P. 2213–2223. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2831>.
- Khadiji A., Mirheidari F., Moradi Y., Paryan S. Identification of superior jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) genotypes based on morphological and fruit characterizations. *Food Science & Nutrition*. 2021. Vol. 9. P. 3165–3176. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2276>.
- Lu Y., Bao T., Mo J., Ni J., Chen W. Research advances in bioactive components and health benefits of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) fruit. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2021. Vol. 22 (6). P. 431–449. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000594>.
- Movahed M. A., Mahboubi-Rabbani M., Bayanati M., Zarghi A. Research advances in bioactive components and therapeutic benefits of jujube fruit, a mini review. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2024. Vol. 11 (4). P. 93–104. <https://doi.org/10.22127/RJP.2024.440642.2344>.
- Ozturk B., Aglar E., Gun S., Karakaya O. Change of Fruit Quality Properties of Jujube Fruit (*Zizyphus Jujuba*) without Stalk and with Stalk during Cold Storage. *International Journal of Fruit Science*. 2020. Vol. 20 (3). P. 1891–1903. <https://doi.org/10.1080/15538362.2020.1834901>.
- Rashwan A. K., Karim N., Shishir M. R. I., Bao T., Lu Y., Chen W. Jujube fruit: A potential nutritious fruit for the development of functional food products. *Journal of Functional Foods*. 2020. Vol. 75. 104205. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104205>.
- Ruan W., Liu J., Zhang S., Huang Y., Zhang Y., Wang Z. Sour Jujube (*Zizyphus jujuba* var. *spinosa*): A Bibliometric Review of Its Bioactive Profile, Health Benefits and Trends in Food and Medicine Applications. *Foods*. 2024. Vol. 13. P. 636. <https://doi.org/10.3390/foods13050636>.
- Shahrajabian M. H., Sun W., Cheng Q. Chinese jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) – a promising fruit from Traditional Chinese Medicine. *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis Studia Naturae*. 2020. Vol. 5. P. 194–219. <https://doi.org/10.24917/25438832.5.13>.
- Sinko L. T. Jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.). In A. K. Pasenkov, L. T. Sinko, V. A. Sholokhov, K. D. Cherkasova. A catalogue of species, varieties and hybrid forms of subtropical crops growing in the State Nikitsky Botanical Garden. Yalta, 1975. P. 22–32.
- Stan E. G., Iliescu L. M., Stănică F. Jujube processing: methods, products and nutraceutical value. *Scientific Papers Series B. Horticulture*. 2021. Vol. LXV (2). P. 83–92.
- Stan E. G., Iliescu L. M., Stănică F. *Zizyphus jujuba* Mill. in Romania – Sensory evaluation of some fresh fruits and jujube processed products. *Scientific Papers Series B. Horticulture*. 2022. Vol. LXVI (2). P. 142–149.
- Stoli I., Stanica F. Review on some features of the Chinese jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.). *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Horticulture*. 2021. Vol. 78 (1). P. 10–16. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-hort:2020.0033>.
- Wu M., Liu Y., Jiang T., Liu Y., Chen Z., Wang X., Yue H., Li F., Zhu G., Zhang M. The Origin, Applications, and Breeding Goals of Jujube in China. *Horticulturae*. 2025. Vol. 11 (1). P. 37. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11010037>.
- Yang L., Jin J., Fan D., Hao Q., Niu J. Transcriptome Analysis of Jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) Response to Heat Stress. *International journal of genomics*. 2021. 3442277. <https://doi.org/10.1155/2021/3442277>.

Zhu D., Jiang N., Wang N., Zhao Y., Liu X. A Literature Review of the Pharmacological Effects of Jujube. *Foods*. 2024. Vol. 13. P. 193. <https://doi.org/10.3390/foods13020193>.

REFERENCES

- Fukalova T., García-Martínez, M.D., Esteve Ciudad, P. & Raigón Jiménez, M.D. (2023). The Effects of Low-Input (Wild and Organic Farming) Conditions on the Nutritional Profile of *Ziziphus jujuba* Mill. Fruits from the Valencian Mediterranean. *Sustainability*, 15, 14587. <https://doi.org/10.3390/su151914587>.
- Jia, F., Wang, B., Ma, H., Bai, C. & Zhang Y. (2025). Research progress on extraction, separation, structure, and biological activities of polysaccharides from jujube fruit (*Ziziphus jujuba* Mill.): a review. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1581947. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1581947>.
- Khadivi, A. & Beigi, F. (2022). Morphological and chemical characterizations of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) to select superior accessions. *Food Science & Nutrition*, 10, 2213–2223. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2831>.
- Khadivi, A., Mirheidari, F., Moradi, Y. & Paryan, S. (2021). Identification of superior jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) genotypes based on morphological and fruit characterizations. *Food Science & Nutrition*, 9, 3165–3176. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2276>.
- Krasovskiy, V.V. (2020). Seleksiia krupnoplodnykh form unabi spravzhnoho (*Zizyphus jujuba* Mill.) u Khorolskomu botanichnomu sadu [Selection of large-fruited forms of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) in the Khorolsky Botanical Garden]. *Ekologichni nauky*, 6 (33), 128–132. <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.6-33.19> [in Ukrainian].
- Lu, Y., Bao, T., Mo, J., Ni, J. & Chen, W. (2021). Research advances in bioactive components and health benefits of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*, 22 (6), 431–449. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000594>.
- Mezhenskiy, V.M. (2017). Osnovy naukovykh doslidzhen u sadivnytstvi. Rozrakhunky v Microsoft Excel [Fundamentals of scientific research in horticulture. Calculations in Microsoft Excel]. Kyiv: Lira-K, 212 p. [in Ukrainian].
- Movahed, M.A., Mahboubi-Rabbani, M., Bayanati, M. & Zarghi, A. (2024). Research advances in bioactive components and therapeutic benefits of jujube fruit, a mini review. *Research Journal of Pharmacognosy*, 11 (4), 93–104. <https://doi.org/10.22127/RJP.2024.440642.2344>.
- Ozturk, B., Aglar, E., Gun, S. & Karakaya, O. (2020). Change of Fruit Quality Properties of Jujube Fruit (*Ziziphus Jujuba*) without Stalk and with Stalk during Cold Storage. *International Journal of Fruit Science*, 20 (3), 1891–1903. <https://doi.org/10.1080/15538362.2020.1834901>.
- Rashwan, A.K., Karim, N., Shishir, M.R.I., Bao, T., Lu, Y. & Chen, W. (2020). Jujube fruit: A potential nutritious fruit for the development of functional food products. *Journal of Functional Foods*, 75, 104205. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104205>.
- Ruan, W., Liu, J., Zhang, S., Huang, Y., Zhang, Y. & Wang Z. (2024). Sour Jujube (*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*): A Bibliometric Review of Its Bioactive Profile, Health Benefits and Trends in Food and Medicine Applications. *Foods*, 13, 636. <https://doi.org/10.3390/foods13050636>.
- Shahrajabian, M.H., Sun, W. & Cheng Q. (2020). Chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) – a promising fruit from Traditional Chinese Medicine. *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis Studia Naturae*, 5, 194–219. <https://doi.org/10.24917/25438832.5.13>.
- Sinko, L.T. (1975). Jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.). In A.K. Pasenkov, L.T. Sinko, V.A. Sholokhov, K.D. Cherkasova. A catalogue of species, varieties and hybrid forms of subtropical crops growing in the State Nikitsky Botanical Garden. Yalta, 22–32.
- Stan, E.G., Iliescu, L.M. & Stănică, F. (2021). Jujube processing: methods, products and nutraceutical value. *Scientific Papers Series B. Horticulture*, LXV (2), 83–92.
- Stan, E.G., Iliescu, L.M. & Stănică, F. (2022). *Ziziphus jujuba* Mill. in Romania – Sensory evaluation of some fresh fruits and jujube processed products. *Scientific Papers Series B. Horticulture*, LXVI (2), 142–149.
- Stoli, I. & Stanica, F. (2021). Review on some features of the Chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.). *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Horticulture*, 78 (1), 10–16. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-hort:2020.0033>.
- Wu, M., Liu, Y., Jiang, T., Liu, Y., Chen, Z., Wang, X., Yue, H., Li, F., Zhu, G. & Zhang M. (2025). The Origin, Applications, and Breeding Goals of Jujube in China. *Horticulturae*, 11 (1), 37. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11010037>.
- Yang, L., Jin, J., Fan, D., Hao, Q., & Niu, J. (2021). Transcriptome Analysis of Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) Response to Heat Stress. *International journal of genomics*, 3442277. <https://doi.org/10.1155/2021/3442277>.
- Zhu, D., Jiang, N., Wang, N., Zhao, Y. & Liu, X. (2024). A Literature Review of the Pharmacological Effects of Jujube. *Foods*, 13, 193. <https://doi.org/10.3390/foods13020193>.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2025

Стаття прийнята до друку 24.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of interest: none

Authors' contribution:

Krasovskiy V. – research idea, construction of the algorithm of the article, search for information, drafting of the text, correction of the article, conclusions, photo fixation, implementation of the practical part, morphometric measurements;

Mezhenskiy V. – statistical research, search for information, drafting of the text, correction of the article;

Mezhenska L. – searching for information, drafting of the text, correction of the article;

Cherniak T. – search for information, design of the article, implementation of the practical part, morphometric measurements;

Hapon S. – statistical research;

Pototska S. – correction of the article, translation;

Shkura T. – search for information.

Email address for correspondence with the authors: horolbotsad@gmail.com

UDC 633.819:631.52

Oksana LASLO

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Agriculture and Agrochemistry named after V.I. Sazanov, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (oksana.laslo@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0101-4442**SCOPUS:** 57226504755**Lyubov MARINICH**

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor at the Department of Plant Growing, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (lyubov.marinich@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0073-9433**SCOPUS:** 58676930500**Kateryna PANCHENKO**

PhD, Senior Lecturer at the Department of Agriculture and Agrochemistry named after V.I. Sazanov, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (panchenko.kateryna@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2545-2439**SCOPUS:** 58175794600**Mykola MARENYCH**

Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Professor at the Department of Selection, Seed Production, and Genetics, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (mykola.marenych@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-8903-3807**SCOPUS:** 57209331354**Oleksandr LEN**

Candidate of Agricultural Sciences, Senior Lecturer at the Department of Plant Growing, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (oleksandr.len@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-1498-8315**Oksana DYCHENKO**

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor at the Department of Ecology, Sustainable Use of Natural Resources and Environmental Protection, Poltava State Agrarian University, Skovorody str., 1/3, Poltava, Ukraine, 36003 (oksana.dychenko@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0113-9998**SCOPUS:** 57313346400

To cite this article: Laslo O., Marinich L., Panchenko K., Marenich M., Len O., Dychenko O. (2025). Dynamika zmin morfometrychnykh pokaznykiv ta narostannia vehetatyvnoi masy *Malva sylvestris* L. zalezno vid skhemy posivu [Dynamics of changes in morphometric indicators and growth of vegetative mass of *Malva sylvestris* L. depending on the sowing scheme]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 145–153, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-145>

DYNAMICS OF CHANGES IN MORPHOMETRIC INDICATORS AND GROWTH OF VEGETATIVE MASS OF *MALVA SYLVESTRIS* L. DEPENDING ON THE SOWING SCHEME

Actuality. Forest mallow (*Malva sylvestris* L.) is a valuable medicinal and honey plant with high ecological plasticity, a wide distribution area in Ukraine, and a rich chemical composition. Thanks to this, the plant exhibits antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, and other biological activities. Unlike previous scientific studies, which mainly focused on the chemical composition and medicinal properties of the plant, our study was the first to cover the agrotechnical approach to optimizing the sowing scheme in order to increase the amount of plant raw materials.

The aim of the study is to determine the effect of sowing method on the growth of mallow vegetative mass for obtaining high-quality medicinal raw materials.

Materials and methods. The study was conducted in 2022–2024 at the Botanical Garden of V. G. Korolenko National Pedagogical University. Plants were sown without seedlings, using four variants: 45 × 20 cm, 45 × 30 cm, 60 × 20 cm, 60 × 30 cm. Morphometric indicators (height, number of leaves, plant weight) were recorded during the main phases of vegetative mass accumulation by plants. Field, laboratory, and statistical methods were used.

Research results. In *Malva sylvestris* L., a significant dependence of plant growth dynamics on the sowing pattern was found. The best results in terms of vegetative mass growth, height, and number of leaves were recorded with a 60 × 30 cm sowing pattern, which provided optimal conditions for lighting, aeration, and nutrition. High indicators were also observed in the 45 × 30 cm variant, confirming the effectiveness of medium sowing density. The lowest results were demonstrated by the 60 × 20 cm variant due to excessive plant density in the row. The 60 × 30 cm pattern was determined to be optimal for biomass harvesting in the flowering phase.

Conclusions. The results of the study confirm the significant role of the sowing pattern in the formation of morphometric indicators and provide practical recommendations for optimizing the agricultural technology of growing forest mallow for pharmaceutical needs. This opens up new prospects for increasing the efficiency of medicinal raw material production, which was previously limited mainly to natural harvesting.

Key words: forest mallow, *Malva sylvestris* L., phenological phases, morphometric indicators, sowing pattern.

Оксана ЛАСЛО

кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри землеробства і агрохімії імені В. І. Сазанова, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (oksana.laslo@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0101-4442

SCOPUS: 57226504755

Любов МАРІНІЧ

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри рослинництва, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (liubov.marinich@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0073-9433

SCOPUS: 58676930500

Катерина ПАНЧЕНКО

доктор філософії, старший викладач кафедри землеробства і агрохімії імені В. І. Сазанова, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (panchenko.kateryna@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2545-2439

SCOPUS: 58175794600

Микола МАРЕНИЧ

доктор сільськогосподарських наук, професор, професор кафедри селекції, насінництва і генетики, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (mykola.marenych@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-8903-3807

SCOPUS: 57209331354

Олександр ЛЕНЬ

кандидат сільськогосподарських наук, старший викладач кафедри рослинництва, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (oleksandr.len@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-1498-8315

Оксана ДИЧЕНКО

кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри екології, збалансованого природокористування та захисту довкілля, Полтавський державний аграрний університет, вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, Україна, 36003 (oksana.dychenko@pdau.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0113-9998

SCOPUS: 57313346400

Бібліографічний опис статті: Ласло О., Марініч Л., Панченко К., Маренич М., Лень О., Диченко О. (2025). Динаміка змін морфометричних показників та наростання вегетативної маси *Malva sylvestris* L. залежно від схеми посіву. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 145–153, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-145>

ДИНАМІКА ЗМІН МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА НАРОСТАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ МАСИ *MALVA SYLVESTRIS* L. ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПОСІВУ

Актуальність. Калачики лісові (*Malva sylvestris* L.) є цінною лікарською та медоносною культурою з високою екологічною пластичністю, широким ареалом поширення в Україні та багатим хімічним складом. Завдяки цьому рослина проявляє

антиоксидантну, протизапальну, гепатопротекторну й інші біологічні активності. На відміну від раніше проведених наукових досліджень, які здебільшого зосереджувалися на вивченні хімічного складу та лікувальних властивостей рослини, наше дослідження вперше охопило агротехнічний підхід до оптимізації схеми посіву з метою збільшення кількості фітосировини.

Мета дослідження – визначити вплив способу посіву на наростання вегетативної маси мальви для отримання високоякісної лікарської сировини.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у 2022–2024 рр. на базі Ботанічного саду ПНПУ ім. В. Г. Короленка. Рослини висівали безрозсадним способом, використовуючи чотири варіанти: 45×20 см, 45×30 см, 60×20 см, 60×30 см. Облік морфометричних показників (висота, кількість листків, маса рослини) здійснювали в основні фази накопичення вегетативної маси рослинами. Застосовано польові, лабораторні та статистичні методи.

Результати дослідження та їх обговорення. У *Malva sylvestris* L. виявлено істотну залежність динаміки росту рослин від схеми посіву. Найкращі результати щодо приросту вегетативної маси, висоти та кількості листків зафіксовано за схемою посіву 60×30 см, яка забезпечувала оптимальні умови освітлення, аерації та живлення. Високі показники також спостерігались у варіанті 45×30 см, що підтверджує ефективність середньої густоти посіву. Найнижчі результати продемонстрував варіант 60×20 см через надмірну загущеність рослин у рядку. Оптимальною для заготівлі біомаси у фазі цвітіння визначено схему 60×30 см.

Висновки. Отримані результати досліджень підтверджують вагому роль схеми посіву у формуванні морфометричних показників і забезпечують практичні рекомендації щодо оптимізації агротехнології вирощування мальви лісової для фармацевтичних потреб. Це відкриває нові перспективи для підвищення ефективності виробництва лікарської сировини, що раніше було обмежене переважно природною заготівлею.

Ключові слова: мальва лісова, *Malva sylvestris* L., фенологічні фази, морфометричні показники, схема посіву.

Relevance. Common mallow (*Malva sylvestris* L.) is a valuable medicinal and honey plant with a wide distribution range and high ecological plasticity (Kulakivska, Konechna, 2023). The wide distribution of mallow, particularly within Ukraine, indicates its high ecological plasticity and ability to adapt to different climatic conditions. The species grows on well-drained, light, and nutritious soils with a neutral reaction, mainly in sunny areas protected from the wind. *Malva sylvestris* achieves its best development on loose sandy-loamy soils.

Malva sylvestris is used in folk medicine (Abdel-Ghani et al., 2013; Paul et al., 2024; İlgün et al., 2024) in the form of infusions, teas, and syrups for the treatment of skin inflammation, bronchitis, and ulcers. Its biological activity is due to its phytochemical composition, which includes phenolic compounds, flavonoids, anthocyanins, and other secondary metabolites (Mravčáková et al., 2021; Villani et al., 2023; Kulakivska, Konechna, 2023; Paul et al., 2024; Boutennoun et al., 2024; Moualek et al., 2025; Altyar et al., 2025). These components determine the antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, hepatoprotective, and other pharmacological properties of mallow plants (Sharifi-Rad et al., 2020; Batiha et al., 2023; Moualek et al., 2025). The use of the plant in phytotherapy is constantly expanding, particularly in dermatology (Akbarnejad, 2024), veterinary medicine (Doğan, 2023), and the pharmaceutical industry (Beley et al., 2024).

Due to the increased demand (Sharifi-Rad et al., 2020; Xu et al., 2022) for plant raw materials, the issue of optimizing the technology for growing this crop in the conditions of the modern farming system is quite relevant.

The sowing pattern significantly affects the intensity of vegetative mass growth and allows optimizing

the production of high-quality medicinal raw materials, namely the quantity and quality of extractive substances in the raw materials (Joswig et al., 2021; Gavrilesco 2021; Kunakh et al., 2022; Beley et al., 2024; Rhimi et al., 2025).

Unlike previous scientific studies, which mainly focused on the chemical composition and medicinal properties of the plant, our study was the first to take an agronomic approach to optimizing the sowing pattern in order to increase the amount of plant material.

The aim of the study is to determine the effect of sowing method on the growth of mallow vegetative mass for obtaining high-quality medicinal raw materials.

Materials and methods. The research results were obtained at the Botanical Garden of V. G. Korolenko Poltava National Pedagogical University between 2022 and 2024. *Malva sylvestris* L. seeds were sown in the first ten days of April using a non-seedling method, followed by the formation of sowing density in accordance with the experimental design. Observations of vegetative mass growth were carried out from the first leaf phase to the flowering phase throughout the years of the experiment.

Materials and methods. Determination of morphometric indicators; laboratory methods – determination of plant vegetative mass; statistical methods – identification of correlations between morphometric indicators and sowing patterns. The results obtained for 2022–2024 were averaged for statistical processing and analysis of plant mass growth depending on the sowing pattern.

Experiment setup. Option 1: 45×20 cm; option 2: 45×30 cm; option 3: 60×20 cm; option 4: 60×30 cm.

Research results. Studies show that *Malva sylvestris* is characterized by high ecological plasticity, unpretentiousness, and productivity in the process of accumu-

lating phytomaterial. Its high growth rate and ability to form significant green mass make it particularly cost-effective for use in the pharmaceutical and food industries. The most active growth of mallow vegetative mass occurs during its active growth period – from the beginning of spring regrowth to flowering. At this time, there is an intensive growth of leaves and stems and preparation for flowering.

The use of mallow for medicinal purposes is most effective during periods when its biologically active components, which have therapeutic and prophylactic properties, are activated. One such phase is the flowering phase – this period is the best for harvesting the plant, as it contains the maximum amount of biologically active substances, such as flavonoids, ascorbic acid, and other healing components. Harvesting during the flowering phase allows you to obtain the highest quality and most effective medicinal material.

The results of observations in the first true leaf phase (April 18–22) (Table 1) of *Malva sylvestris* L. indicate the effectiveness of option 4 – 60 × 30. Analysis of the data obtained indicates that the 60 × 30 sowing pattern has the most favorable effect on plant parameters compared to other patterns. The increased plant height of up to 31.05 cm contributes to better photosynthesis and greater accumulation of nutrients, while the number of leaves (7.0) is optimal for ensuring maximum photosynthetic surface area and green mass growth,

contributing to more intensive formation and storage of biologically active substances. The leaf weight of 8.66 g indicates a high level of accumulation of nutrients and carbohydrates, which is important for the formation of high-quality phytomass. The stem weight of 2.33 g ensures a strong and stable plant, reducing the risk of lodging and damage during the growing season. Overall, the plant weight of 10.66 g indicates a high level of biomass, which is an important factor in yield. The results obtained indicate the optimal spatial arrangement of plants and optimal nutritional conditions, which contribute not only to high productivity but also to the stability and adaptability of the crop under production conditions.

Analysis of the results during the active stem growth and bud formation phase shows that the 60 × 20 sowing pattern resulted in the lowest plant development and productivity indicators compared to other options. The plant height was 79.33 cm, which is quite low, the number of leaves was 10.66, which is insufficient to ensure sufficient photosynthetic potential, and the leaf weight was only 0.91 g, indicating a decrease in the amount of nutrients and biochemical value. The stem weight was 11.66 g, which is also significantly below optimal values and negatively affects the stability and resistance of plants to mechanical damage and lodging. The total plant weight was only 16.01 g, which is a low biomass indicator that negatively affects crop yield and produc-

Table 1

Morphometric indicators of *Malva sylvestris* L. plants depending on the sowing pattern (phase of formation of the first true leaves)

Years	Plant height, cm.	Number of sheets, pcs.	Leaf mass, g	Stem mass, g	Weight of the plant, g
45 × 20					
2022	25.5	5	7	2	9
2023	25	6	5	2	7
2024	18	6	5	1	6
Average	22.83	5.66	5.66	1.66	7.33
45 × 30					
2022	22	5	4	1	5
2023	22	8	7	2	9
2024	34.6	8	8	3	11
Average	26.2	7.0	6.33	2.0	8.33
60 × 20					
2022	21	5	3	1	4
2023	16.5	4	2	1	3
2024	17	7	2	1	3
Average	18.16	5.33	2.33	1.0	3.33
60 × 30					
2022	24.7	6	9	2	11
2023	34.6	8	8	3	11
2024	27.5	7	9	2	10
Average	31.05	7.0	8.66	2.33	10.66

tivity. Thus, this sowing pattern yielded the worst results in all key parameters, which is associated with insufficient plant density, low biomass yield, and poor plant development in general, reducing the productivity and economic efficiency of cultivation.

The 60 × 30 sowing pattern contributed to optimal plant development and high productivity. The plant height under this pattern was 80.16 cm, which indicates active growth and an effective photosynthesis process sufficient for the formation of high biomass. The number of leaves was 13.66, and the leaf weight was 9.54 g, which increases the ability to accumulate valuable biochemical compounds. The stem weight was 27.59 g, which demonstrates a high level of vegetative mass formation, which is important for maintaining plant stability and further crop formation. The total plant weight of 53.11 g indicates a high level of biomass formation, which ensures maximum crop yield and productivity under these conditions. Thus, this sowing pattern is most favorable for achieving high agronomic and economic efficiency of cultivation (Table 2).

Analysis of the results obtained during the flowering phase shows that the 60 × 30 sowing pattern has the most favorable effect on plant development and productivity indicators compared to other patterns. In particular, the plant height is 106.0 cm, and the number of leaves is 15.66, which is a high indicator and contributes to an increase in the photosynthetic surface, which in turn has

a positive effect on biomass formation. The leaf weight is the highest of all the study options – 2.53 g, which indicates a good ability to accumulate nutrients.

Analysis of the results shows that the 60 × 20 sowing pattern resulted in the lowest plant development and productivity indicators compared to other options. The plant height was 79.33 cm, which is quite low and indicates insufficient growth and photosynthesis intensity. The number of leaves (10.66) is insufficient to ensure optimal photosynthetic potential, and the leaf weight (only 0.91 g) reflects their low nutritional and biochemical value. The total weight of the plant is only 16.01 g, which is the lowest biomass indicator of all research options and negatively affects the yield and productivity of the crop (Table 3).

The morphometric indicators of *Malva sylvestris* L. plants in the flowering phase varied significantly depending on the sowing pattern. The lowest average plant weight gain was observed in the 60 × 20 cm pattern – only 16.01 g, which is taken as the baseline (0%). The highest plant mass (38.49 g on average) was observed with the 60 × 30 cm sowing pattern, which is 140.5% more than with the least productive pattern. This indicates that optimizing the feeding area significantly affects plant biomass during the flowering phase. The 45 × 20 and 45 × 30 cm schemes also showed a moderate increase in mass (+49.5% and +76.9%, respectively), but were inferior to the 60 × 30 scheme. Thus,

Table 2

Morphometric indicators of *Malva sylvestris* L. plants depending on the sowing pattern (phase of active stem growth and bud formation)

Years	Plant height, cm.	Number of sheets, pcs.	Leaf mass, g	Stem mass, g	Weight of the plant, g
45 × 20					
2022	88.6	8	7.32	21.69	33.01
2023	63.4	6	1.23	8.97	13.48
2024	84.8	9	3.42	21.34	33.46
Average	78.93	7.66	3.99	17.33	26.65
45 × 30					
2022	57	3	0.36	6.23	11.19
2023	72	8	6.86	10.15	21.57
2024	81	6	4.16	14.86	26.36
Average	70	5.66	3.79	10.41	19.71
60 × 20					
2022	69	3	0.87	12.27	22.4
2023	81.2	6	3.67	13.18	21.62
2024	47.8	6	2.42	4.86	10.2
Average	66	5	2.32	10.1	18.07
60 × 30					
2022	80.3	16	10.14	29.24	59.97
2023	81.6	10	8.16	24.86	46.36
2024	78.6	15	10.32	28.69	53.01
Average	80.16	13.66	9.54	27.59	53.11

the highest plant biomass in the vegetative mass harvesting phase is achieved when using the 60 × 30 cm sowing scheme, which indicates the positive effect of increasing the feeding area on the growth and development of *Malva sylvestris* L. for obtaining phytomaterial (Fig. 1).

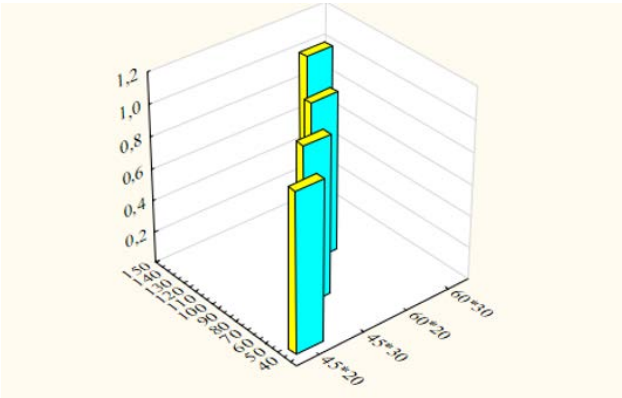


Fig. 1. Vegetative mass growth of *Malva sylvestris* L. depending on the sowing scheme

During the study (Fig. 2), a correlation analysis was performed between the main morphometric indicators of plants. Statistical calculations included mean values, standard deviations, and pairwise correlation coefficients between the following variables: plant height (cm), number of leaves (pcs.), leaf weight (g), stem weight (g), and total plant weight (g). Significant correlations ($p < 0.05$ highlighted) were found for the following biometric indi-

cators: plant height has a strong positive correlation with stem weight ($r = 0.8059$); a strong positive correlation with total plant weight ($r = 0.8256$); a moderate correlation with number of leaves ($r = 0.5706$); a weak correlation with leaf weight ($r = 0.2643$). The number of leaves has weak correlations with all other variables, the highest being with plant mass ($r = 0.2905$), but it is not statistically significant. Leaf mass has a moderate positive correlation with stem mass ($r = 0.4905$); it has a moderate positive correlation with total plant mass ($r = 0.5494$). Stem mass has a very strong positive correlation with total plant mass ($r = 0.9718$) – the highest coefficient among all pairs of variables.

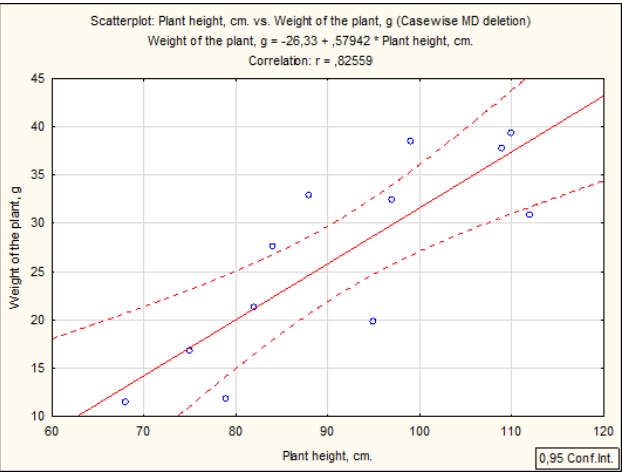


Fig. 2. Correlation dependence of the total mass of *Malva sylvestris* L.

Table 3

Morphometric indicators of *Malva sylvestris* L. plants depending on the sowing pattern (flowering phase)

Years	Plant height, cm.	Number of sheets, pcs.	Leaf mass, g	Stem mass, g	Weight of the plant, g
45 × 20					
2022	84	13	3.01	18	27.57
2023	79	12	06.4	4.12	11.81
2024	97	11	3.17	23	32.42
Average	86.66	12.0	2.27	15.04	23.93
45 × 30					
2022	82	12	2.56	10	21.26
2023	88	4	0.72	23	32.9
2024	112	22	0.87	20	30.78
Average	94.0	12.66	1.38	17.66	28.31
60 × 20					
2022	95	14	0.92	16	19.8
2023	68	7	0.95	8	11.46
2024	75	11	0.87	11	16.79
Average	79.33	10.66	0.91	11.66	16.01
60 × 30					
2022	110	27	2.03	28	39.28
2023	109	8	2.12	25	37.78
2024	99	12	3.45	27	38.42
Average	106.0	15.66	2.53	26.66	38.49

The total mass of the plant depends most on the mass of the stem ($r = 0.9718$) and the height of the plant ($r = 0.8256$), which indicates the dominant role of these morphometric indicators in the formation of biomass. The number of leaves has no significant effect on the overall morphometric characteristics of plants, as evidenced by low correlation values. Leaf mass shows moderate correlations with stem mass and total plant mass, but is less influential than stem height and mass. The strongest and statistically significant correlations are observed between: stem weight and total plant weight ($r = 0.9718$); plant height and total weight ($r = 0.8256$); plant height and stem weight ($r = 0.8059$). According to the results of the correlation analysis, a relationship was established between the following indicators: plant height, number of leaves, leaf and stem weight, which affect the total weight of the plant. A 60×30 cm sowing pattern promotes better growth and accumulation of vegetative mass.

Conclusion. During the phases of vegetative mass accumulation in *Malva sylvestris* L., a signifi-

cant dependence of growth dynamics on the planting pattern was observed. The best results in terms of vegetative mass growth, height, and number of leaves were recorded with a 60×30 cm planting pattern, which provided optimal conditions for lighting, aeration, and nutrition. High indicators were also observed in the 45×30 cm variant, confirming the effectiveness of medium planting density. The lowest results were demonstrated by the 60×20 cm variant due to excessive plant density in the row. The 60×30 cm pattern was determined to be optimal for biomass harvesting in the flowering phase.

The results of the study confirm the significant role of the sowing pattern in the formation of morphometric indicators and provide practical recommendations for optimizing the agricultural technology of growing forest mallow for pharmaceutical needs. This opens up new prospects for increasing the efficiency of medicinal raw material production, which was previously limited mainly to natural harvesting.

BIBLIOGRAPHY

- Abdel-Ghani A., Hassan H., Elshazly A. Phytochemical and biological study of *Malva parviflora* L. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 22 (1). P. 17–25. <https://doi.org/10.21608/zjps.2013.160697>.
- Akbarnejad F. *Malva sylvestris* L. application in dermatology. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2024. Vol. 19 (3). P. 23–28. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.19.3.0581>.
- Altıyar A. E., Munir A., Ishtiaq S. *Malva parviflora* leaves and fruits mucilage as natural sources of anti-inflammatory, antitussive, and gastro-protective agents: A comparative study using rat models and gas chromatography. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025. Vol. 18(5). P. 641. <https://doi.org/10.3390/ph18050641>.
- Batiha G. E.-S., Tambo Tene S., Teibo J. O., Shaheen H. M., Al-Kuraishy H. M., Al-Garbee A. I., Alexiou A., Papadakis M. The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of *Malva sylvestris*: A review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023. Vol. 396(3). P. 421–440. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02329-w>.
- Белій Н. М., Мельничук Ю. С., Белій С. Я. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової *Malva sylvestris* L. *Фармацевтичний часопис*. 2023. Vol. 2. P. 11–18. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.13869>.
- Boutennoun H., Bousouf L., Kebieche M., Al-Qaoud K., Madani K. Phenolics content, antiproliferative and antioxidant activities of Algerian *Malva sylvestris*. *European Journal of Biological Research*. 2019. Vol. 9 (1). P. 10–19. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2545914>.
- Doğan E. Investigation of the Effect of Malva Plant (*Malva sylvestris* L.) on Skin Fungus in Cattle. *Van Veterinary Journal*. 2023. Vol. 34 (3). P. 208–212. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.1270602>.
- Gavrilescu M. Water Soil, Plants Interactions in a Threatened Environment. *Water*. 2021. Vol. 13 (19). P. 2746. <https://doi.org/10.3390/w13192746>.
- Moualek I., Benarab K., Houali K. Evaluation of the in-vitro anti-inflammatory activity of *Malva sylvestris* leaves extract. *International Journal of Secondary Metabolite*. 2025. Vol. 12 (1). P. 181–187. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1429643>.
- İlgün S., Çiçek Polat D., Şeker Karatoprak G. Phytochemical composition, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic activities of flowers and leaves of *Malva sylvestris* L. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai, Chemia*. 2024. Vol. 69 (1). P. 69–83. <https://doi.org/10.24193/subbchem.2024.1.05>.
- Joswig J. S., Wirth C., Schuman M. C., Kattge J., Reu B., Wright I. J., Sippel S. D., Rüger N., Richter R., Schaepman M. E., van Bodegom P. M., Cornelissen J. H. C., Díaz S., Hattigh W. N., Kramer K., Lens F., Ülo Niinemets Reich P. B., Reichstein M., Römermann C., Schrod F., Anand M., Bahn M., Byun C., Campetella G., Cerabolini B. E. L., Craine J. M., Gonzalez-Melo A., Gutiérrez A. G., He T., Higuchi P., Jactel H., Kraft N. J. B., Minden V., Onipchenko V., Peñuelas J., Pillar V. D., Ênio Sosinski N. A. Soudzilovskaia E. Weiher, Mahecha M. D. Climatic and soil factors explain the two-dimensional spectrum of global plant trait variation. *Nature Ecology & Evolution*. 2021. Vol. 6 (1). P. 36–50. <https://doi.org/10.1038/s41559-021-01616-8>.
- Kulakovska A., Konechna R. *Malva sylvestris* L.: analytical review of distribution, chemical composition, biological activity and medical application (literature review). *Fitoterapiia Chasopys*. 2023. Vol. 3. P. 156–165. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-156>.
- Kunakh O., Zhukova Y., Yakovenko V., Daniuk O. Influence of Plants on the Spatial Variability of Soil Penetration Resistance. *Ekológia (Bratislava)*. 2022. Vol. 41 (2). P. 113–125. <https://doi.org/10.2478/eko-2022-0012>.
- Moualek I., Benarab K., Houali K. Evaluation of the in-vitro anti-inflammatory activity of *Malva sylvestris* leaves extract. *International Journal of Secondary Metabolite*. 2025. Vol. 12 (1). P. 181–187. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1429643>.

Mravčáková D., Sobczak-Filipiak M., Váradyová Z., Kucková K., Čobanová K., Maršík P., Tauchen J., Vadlejch J., Mickiewicz M., Kaba J. Effect of *Artemisia absinthium* and *Malva sylvestris* on antioxidant parameters and abomasal histopathology in lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Animals*. 2021. Vol. 11 (2). P. 462. <https://doi.org/10.3390/ani11020462>.

Paul Z., Malla A., Dar M., Masoodi M. Phytochemistry and Pharmacological Activity of *Malva sylvestris* L: A Detailed Insight. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2024. Vol. 27 (16), P. 2309–2322. <https://doi.org/10.2174/0113862073269336231009110313>.

Rhimi F., Rejili M., Benabderrahim M. A., Hannachi H. Diversity of phytochemical content, antioxidant activity, and fruit morphometry of three mallow, *Malva* species (Malvaceae). *Plants*. 2025. Vol. 14 (6). P. 930. <https://doi.org/10.3390/plants14060930>.

Sharifi-Rad J., Melgar-Lalanne G., Hernández-Álvarez A. J., Taheri Y., Shaheen S., Kręgiel D., Antolak H., Pawlikowska E., Brdar-Jokanović M., Rajković J., Hosseinabadi T., Ljevnaić-Mašić B., Baghalpour N., Mohajeri M., Fokou P. V. T., Martins N. *Malva* species: Insights on its chemical composition towards pharmacological applications. *Phytotherapy Research*. 2020. Vol. 34(3). P. 546–567. <https://doi.org/10.1002/ptr.6550>.

Villani V., Di Marco G., Iacovelli F., Pietrucci D., Canini A., Gismondi A. Profile and potential bioactivity of the miRNome and metabolome expressed in *Malva sylvestris* L. leaf and flower. *BMC Plant Biology*. 2023. Vol. 23. Article 439. <https://doi.org/10.1186/s12870-023-04434-1>.

Xu L., Xing X., Bai J., Li D. Soil aggregate structure, stability, and stoichiometric characteristics in a smelter-impacted soil under phytoremediation. *Frontiers in Environmental Science*. 2022. Vol. 10. Article 900147. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.900147>.

REFERENCES

Abdel-Ghani, A., Hassan, H., & Elshazly, A. (2013). Phytochemical and biological study of *Malva parviflora* L. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22 (1), 17–25. <https://doi.org/10.21608/zjps.2013.160697>.

Akbarnejad, F. (2024). *Malva sylvestris* L. application in dermatology. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 19 (3), 023–028. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.19.3.0581>.

Altıyar, A.E., Munir, A., & Ishtiaq, S. (2025). *Malva parviflora* leaves and fruits mucilage as natural sources of anti-inflammatory, antitussive, and gastro-protective agents: A comparative study using rat models and gas chromatography. *Pharmaceuticals (Basel)*, 18 (5), 641. <https://doi.org/10.3390/ph18050641>.

Batiha, G. E.-S., Tambo Tene, S., Teibo, J. O., Shaheen, H. M., Al-Kuraishy, H. M., Al-Garbee, A. I., Alexiou, A., & Papadakis, M. (2023). The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of *Malva sylvestris*: A review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396 (3), 421–440. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02329-w>.

Beley, N.M., Melnichuk, Y.S., & Beley, S.Ya. (2023). Vychennia vplyvu dopomizhnykh rehovyn na farmako-tekhnologichni vlastyivosti masy dlia tabletuvannia i deiaki pokaznyky yakosti tabletok na osnovi ekstraktu malvy lisovoi *Malva sylvestris* L. [Investigation of the influence of excipients on the pharmaco-technological properties of the tablet mass and some quality indicators of tablets based on the extract of *Malva sylvestris* L.] *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2 (2), 11–18. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.13869> [in Ukrainian].

Boutennoun, H., Bousouf, L., Kebieche, M., Al-Qaoud, K., & Madani, K. (2019). Phenolics content, antiproliferative and antioxidant activities of Algerian *Malva sylvestris*. *European Journal of Biological Research*, 9 (1), 10–19. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2545914>.

Doğan, E. (2023). Investigation of the Effect of *Malva* Plant (*Malva sylvestris* L.) on Skin Fungus in Cattle. *Van Veterinary Journal*, 34 (3), 208–212. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.1270602>.

Gavrilescu, M. (2021). Water, Soil, and Plants Interactions in a Threatened *Environment*. *Water*, 13 (19), 2746. <https://doi.org/10.3390/w13192746>.

Moualek, I., Benarab, K., & Houali, K. (2025). Evaluation of the in-vitro anti-inflammatory activity of *Malva sylvestris* leaves extract. *International Journal of Secondary Metabolite*, 12 (1), 181–187. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1429643>.

İlgün, S., Çiçek Polat, D., & Şeker Karatoprak, G. (2024). Phytochemical composition, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic activities of flowers and leaves of *Malva sylvestris* L. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai, Chemia*, 69 (1), 69–83. <https://doi.org/10.24193/subbchem.2024.1.05>.

Joswig, J. S., Wirth, C., Schuman, M. C., Kattge, J., Reu, B., Wright, I. J., Sippel, S. D., Rüger, N., Richter, R., Schaepman, M. E., van Bodegom, P. M., Cornelissen, J. H. C., Díaz, S., Hattingh, W. N., Kramer, K., Lens, F., Ülo Niinemets, Reich, P. B., Reichstein, M., Römermann, C., Schrodt, F., Anand, M., Bahn, M., Byun, C., Campetella, G., Cerabolini, B. E. L., Craine, J. M., Gonzalez-Melo, A., Gutiérrez, A. G., He, T., Higuchi, P., Jactel, H., Kraft, N. J. B., Minden, V., Onipchenko, V., Peñuelas, J., Pillar, V. D., Ēnio Sosinski, N. A. Soudzilovskaia, E. Weiher & Mahecha, M. D. (2021). Climatic and soil factors explain the two-dimensional spectrum of global plant trait variation. *Nature Ecology & Evolution*, 6 (1), 36–50. <https://doi.org/10.1038/s41559-021-01616-8>.

Kulakivska, A., & Konechna, R. (2023). *Malva sylvestris* L.: analytical review of distribution, chemical composition, biological activity and medical application (literature review). *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy Journal*, 3, 156–165. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-156>.

Kunakh, O., Zhukova, Y., Yakovenko, V., & Daniuk, O. (2022). Influence of Plants on the Spatial Variability of Soil Penetration Resistance. *Ekologiya (Bratislava)*, 41 (2), 113–125. <https://doi.org/10.2478/eko-2022-0012>.

Moualek, I., Benarab, K., & Houali, K. (2025). Evaluation of the in-vitro anti-inflammatory activity of *Malva sylvestris* leaves extract. *International Journal of Secondary Metabolite*, 12 (1), 181–187. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1429643>.

Mravčáková D., Sobczak-Filipiak M., Váradyová Z., Kucková K., Čobanová K., Maršík P., Tauchen J., Vadlejch J., Mickiewicz M., & Kaba, J. (2021). Effect of *Artemisia absinthium* and *Malva sylvestris* on antioxidant parameters and abomasal histopathology in lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Animals*, 11 (2), 462. <https://doi.org/10.3390/ani11020462>.

Paul, Z., Malla, A., Dar, M., & Masoodi, M. (2024). Phytochemistry and Pharmacological Activity of *Malva sylvestris* L: A Detailed Insight. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 27 (16), 2309–2322. <https://doi.org/10.2174/0113862073269336231009110313>.

Rhimi, F., Rejili, M., Benabderrahim, M. A., & Hannachi, H. (2025). Diversity of phytochemical content, antioxidant activity, and fruit morphometry of three mallow, *Malva* species (Malvaceae). *Plants*, 14 (6), 930. <https://doi.org/10.3390/plants14060930>.

Sharifi-Rad, J., Melgar-Lalanne, G., Hernández-Álvarez, A.J., Taheri, Y., Shaheen, S., Kręgiel, D., Antolak, H., Pawlikowska, E., Brdar-Jokanović, M., Rajković, J., Hosseinabadi, T., Ljevnaić-Mašić, B., Baghalpour, N., Mohajeri, M., Fokou, P.V.T., & Martins, N. (2020). *Malva* species: Insights on its chemical composition towards pharmacological applications. *Phytotherapy Research*, 34 (3), 546–567. <https://doi.org/10.1002/ptr.6550>.

Villani, V., Di Marco, G., Iacovelli, F., Pietrucci, D., Canini, A., & Gismondi, A. (2023). Profile and potential bioactivity of the miRNome and metabolome expressed in *Malva sylvestris* L. leaf and flower. *BMC Plant Biology*, 23, Article 439. <https://doi.org/10.1186/s12870-023-04434-1>.

Xu, L., Xing, X., Bai, J., & Li, D. (2022). Soil aggregate structure, stability, and stoichiometric characteristics in a smelter-impacted soil under phytoremediation. *Frontiers in Environmental Science*, 10, Article 900147. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.900147>.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2025

Стаття прийнята до друку 19.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Ласло О.О. – збір та аналіз літератури, аналіз результатів досліджень, коректування статті, висновки;

Марініч Л.Г. – ідея, аналіз результатів досліджень, коректування статті, резюме;

Панченко К.С. – польові дослідження;

Маренич М.М. – статистична обробка результатів досліджень, встановлення кореляційних зв'язків між показниками досліджень;

Лень О.І. – участь у написанні статті;

Диченко О.Ю. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: oksana.laslo@pdau.edu.ua

Людмила КУЧЕРЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (podium@bigmir.net)

ORCID: 0000-0003-2229-0232

Ігор БЕЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Владислав СЛОБОДЯНИК

викладач-стажист кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (slobodyanik363@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-5614-8800

Олексій БІГДАН

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (abigdana@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1611-7978

Ольга ХРОМИЛЬОВА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (hromyleva.olga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5274-9676

Ганна НІМЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (nimenko.anna@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6486-5113

Бібліографічний опис статті: Кучеренко Л., Беленічев І., Слободяник В., Бігдан О., Хромильова О., Німенко Г. (2025). Оцінка ноотропної та стреспротекторної активності нового комбінованого препарату на основі диметиламіноетанолу та натрію сукцинату. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 154–164, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-154>

ОЦІНКА НООТРОПНОЇ ТА СТРЕСПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ДИМЕТИЛАМІНОЕТАНОЛУ ТА НАТРІЮ СУКЦИНАТУ

Актуальність. Сучасні умови життя характеризуються високою інтенсивністю інформаційних потоків, підвищенням рівня психоемоційної напруги та збільшенням кількості стресіндукованих порушень. Ці фактори призводять до зниження когнітивної працездатності, ослаблення адаптаційних механізмів організму та підвищення ризику розвитку неврологічних і психосоматичних розладів. У зв'язку із цим особливого значення набувають дослідження, спрямовані на пошук і впровадження препаратів, здатних одночасно надавати ноотропну та стреспротекторну дію.

Цікавість до комбінованих фармакологічних засобів останнім часом значно зростає, тому що їх застосування дає змогу одночасно впливати на декілька ланок патогенезу й досягати більш вираженого терапевтичного ефекту. Диметиламіноетанол, попередник ацетилхоліну, покращує нейротрансмісію і сприяє покращенню когнітивних функцій, тоді як натрію сукцинат проявляє антигіпоксичні, антиоксидантні та метаболічні властивості, підвищує енергетичний потенціал клітин і стійкість організму до стресу. Їх комбінація являє собою перспективний напрям у створенні нових засобів із комплексним механізмом дії.

Розробка препарату на основі цих сполук відповідає актуальним завданням медицини та фармакології, спрямованим на профілактику й корекцію когнітивних і стресозалежних порушень. Проведення експериментальних оцінок ноотропної та стреспротекторної активності даної комбінації дасть змогу виявити її переваги порівняно з традиційними засобами та визначити потенціал для подальшого клінічного застосування. Таким чином, дослідження відкриває можливості для створення ефективного та безпечного препарату, здатного підвищити якість життя й адаптаційний потенціал людини в умовах зростаючих навантажень.

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати комбінування ДМАЕ та натрію сукцинату. Оцінити актопротекторну, протішемічну, кардіопротекторну, антиоксидантну та стреспротекторну дію цієї комбінації.

Матеріали та методи. Дослідження виконані на достатній кількості експериментальних тварин, і всі маніпуляції проведені відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджено з положеннями Європейської конвенції. У дослідженнях були використані білі нелінійні щурини-самці 160–200 г, одержані з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Як моделі дослідження були використані: модель гострої робочої гіпоксії та модель хронічного іммобілізаційного стресу.

Результати дослідження. У моделі гострої робочої гіпоксії застосування Сукцимеду сприяло п'ятикратному збільшенню тривалості бігової активності тварин порівняно з контрольною групою, що супроводжувалося істотним покращенням обмінних процесів у міокарді. Зокрема, у серцевому м'язі експериментальних тварин, які отримували препарат, відзначалося значне зниження маркерів окисної модифікації білків: рівень АФГ зменшився на 45%, КФГ – на 50%, а нітритрозину – на 83,4%. Одночасно введення Сукцимеду забезпечувало підвищення вмісту АТФ у міокарді на 35,8%, що вказує на його здатність оптимізувати енергетичний обмін клітин. Препарат позитивно впливав на метаболічні показники серцевого м'яза, знижуючи концентрацію лактату на 51,6%, а також підвищуючи рівень малату на 40% та пірувату на 27,3%.

У моделі хронічного іммобілізаційного стресу Сукцимед сприяв підвищенню загальної рухової активності тварин і зниженню кількості помилок робочої та референтної пам'яті порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Водночас концентрація нейроспецифічного білка S-100 у сироватці крові щурів після застосування препарату була на 70% нижчою від контрольних значень ($p < 0,05$), що свідчить про його нейропротекторний ефект. Крім того, введення Сукцимеду після впливу хронічного стресу призводило до зниження рівня нітритрозину у крові на 58,2% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що додатково підкреслює його антиоксидантні властивості.

Висновок. Розроблена фіксована комбінація натрію сукцинату та ДМАЕ продемонструвала виражені актопротекторні, стреспротекторні, кардіопротекторні, нейропротекторні, антигіпоксичні й антиоксидантні властивості в дослідженнях на моделях гострої робочої гіпоксії та хронічного іммобілізаційного стресу. Застосування цієї комбінації сприяє збільшенню тривалості бігових навантажень, водночас забезпечуючи захист серцевого м'яза від гіпоксичних ушкоджень завдяки інтенсифікації синтезу АТФ, профілактиці розвитку лактат-ацидозу та зниженню шкідливого впливу оксидативного стресу. Крім того, препарат зменшує порушення вищих функцій центральної нервової системи, що виникають унаслідок хронічного іммобілізаційного стресу, підвищуючи когнітивну та моторну активність під час навчання і знижуючи кількість помилок у разі відтворення засвоєних навичок у щурів, одночасно виявляючи безпосередню нейропротекторну дію. За силою фармакологічних ефектів Сукцимед достовірно перевершує референтні препарати – Мідронат, Ноофен і Прамістар. Отримані результати становлять експериментальне підґрунтя для подальшого дослідження Сукцимеду як перспективного метаболіто-тропного засобу.

Ключові слова: ноотропна активність, стреспротекторна активність, комбінований препарат, фіксована комбінація, метаболічна терапія, гостра гіпоксія, хронічний іммобілізаційний стрес.

Luidmilla KUCHERENKO

Doctor of Pharmacy, Full Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Organic and Bioorganic chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (podium@bigmir.net)

ORCID: 0000-0003-2229-0232

Igor BELENICHEV

Doctor of Biology and Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Vladyslav SLOBODIANYK

Intern Teacher at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (slobodyanik363@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-5614-8800

Oleksii BIHDAN

Doctor of Pharmacy, Professor at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (abigdana@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1611-7978

Olga KHROMYLOVA

Doctor of Pharmacy, Professor at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (hromyleva.olga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5274-9676

Hanna NIMENKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (nimenko.anna@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6486-5113

To cite this article: Kucherenko L., Belenichev I., Slobodanyk V., Bihdan O., Khromylova O., Nimenko H. (2025). Otsinka nootropnoi ta stres-protektornoï aktyvnosti novoho kombinovanoho preparatu na osnovi dymetylaminoetanolu ta natriiu suksynatu [Evaluation of the nootropic and stress-protective activity of a new combined drug based on dimethylaminoethanol and sodium succinate]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 154–164, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-154>

EVALUATION OF THE NOOTROPIC AND STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF A NEW COMBINED DRUG BASED ON DIMETHYLAMINOETHANOL AND SODIUM SUCCINATE

Relevance. Modern living conditions are characterized by the high intensity of information flows, increased levels of psycho-emotional tension, and a growing number of stress-induced disorders. These factors lead to a decline in cognitive performance, a weakening of the body's adaptive mechanisms, and an increased risk of developing neurological and psychosomatic disorders. In this context, studies aimed at the search and implementation of drugs capable of providing both nootropic and stress-protective effects simultaneously gain particular importance.

In recent years, interest in combined pharmacological agents has significantly increased, since their use makes it possible to simultaneously influence several links of pathogenesis and achieve a more pronounced therapeutic effect. Dimethylaminoethanol, a precursor of acetylcholine, improves neurotransmission and promotes enhanced cognitive functions, while sodium succinate exhibits antihypoxic, antioxidant, and metabolic properties, increases the cellular energy potential, and enhances the body's resistance to stress. Their combination represents a promising direction in the development of new agents with a complex mechanism of action.

The development of a drug based on these compounds corresponds to current challenges in medicine and pharmacology, aimed at preventing and correcting cognitive and stress-related disorders. Conducting experimental evaluations of the nootropic and stress-protective activity of this combination will make it possible to identify its advantages compared with traditional agents and determine its potential for further clinical application. Thus, this research opens opportunities for creating an effective and safe drug capable of improving the quality of life and adaptive potential of a person under increasing stress loads.

Objective of the study – to experimentally substantiate the combination of DMAE and sodium succinate, and to evaluate the actoprotective, anti-ischemic, cardioprotective, antioxidant, and stress-protective effects of this combination.

Materials and methods. The study was conducted on a sufficient number of experimental animals, and all procedures were performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986) and the "General Ethical Principles of Animal Experiments" (Kyiv, 2001), harmonized with the provisions of the European Convention. The experiments involved white outbred male rats weighing 160–200 g, obtained from the vivarium of the SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine." The following experimental models were used: an acute working hypoxia model and a chronic immobilization stress model.

Research results. In the acute working hypoxia model, the administration of Succimed contributed to a fivefold increase in the duration of running activity in animals compared to the control group, which was accompanied by a significant improvement in metabolic processes in the myocardium. In particular, in the cardiac muscle of experimental animals that received the drug, there was a marked decrease in markers of oxidative protein modification: AFG levels decreased by 45%, CFG by 50%, and nitrotyrosine by 83.4%. At the same time, the administration of Succimed ensured a 35.8% increase in ATP content in the myocardium, indicating its ability to optimize cellular energy metabolism. The drug had a positive effect on the metabolic parameters of the heart muscle, reducing lactate concentration by 51.6%, while increasing malate levels by 40% and pyruvate by 27.3%.

In the chronic immobilization stress model, Succimed promoted an increase in the overall locomotor activity of animals and a reduction in the number of working and reference memory errors compared to the control group ($p < 0.05$). At the same time, the concentration of the neuro-specific protein S-100 in the blood serum of rats after administration of the drug was 70% lower than the control values ($p < 0.05$), indicating its neuroprotective effect. In addition, the administration of Succimed after exposure to chronic stress led to a 58.2% decrease in nitrotyrosine levels in the blood compared to the control group ($p < 0.05$), further emphasizing its antioxidant properties.

Conclusion. The developed fixed combination of sodium succinate and DMAE demonstrated pronounced actoprotective, stress-protective, cardioprotective, neuroprotective, antihypoxic, and antioxidant properties in studies using models of acute working hypoxia and chronic immobilization stress. The use of this combination promotes an increase in the duration of running performance, while providing protection of the cardiac muscle from hypoxic damage through the intensification of ATP synthesis, prevention of

lactate acidosis, and reduction of the harmful effects of oxidative stress. In addition, the drug reduces higher central nervous system dysfunctions caused by chronic immobilization stress, enhancing cognitive and motor activity during learning and decreasing the number of errors in the reproduction of acquired skills in rats, while simultaneously exerting a direct neuroprotective effect. In terms of pharmacological efficacy, Succimed significantly surpasses the reference drugs Mildronate, Noofen, and Pramistar. The obtained results provide an experimental basis for further investigation of Succimed as a promising metabolotropic agent.

Key words: *nootropic activity, stress-protective activity, combination drug, fixed combination, metabolic therapy, acute hypoxia, chronic immobilization stress.*

Вступ. Підвищення фізичної працездатності під впливом значних тренувальних навантажень за забезпечення повноцінного відновлення та запобігання виникненню стану перетренованості є важливими складовими підтримки здоров'я та якості життя спортсменів (Fiala et al., 2025, pp. 237–248). Метою застосування позатренувальних засобів (фармакологічного та нефармакологічного характеру) є цілеспрямований вплив на найбільш уразливі ланки у функціональній та метаболічній системах організму спортсмена, схильних до негативного впливу фізичних навантажень, а також підтримання здоров'я організму загалом. Ці засоби можуть бути використані на тлі тривалих та виснажливих навантажень, для підвищення фізичної працездатності за відносно короткий термін і вчасно повинні забезпечувати зменшення ризику перевтоми (Беленічев та ін., 2023). Також фармакологічні засоби, які застосовуються для корекції втоми, за можливості мають проявляти захисну дію що до органів-мішеней (серце, головний мозок, судини) на піку фізичного навантаження. Додатковою перевагою засобів фармакологічної корекції втоми була б наявність стрепротекторної дії, оскільки психоемоційний стрес відіграє важливу роль у розвитку негативних постанавантажувальних змін в органах і системах організму спортсмена (Wan et al., 2017, e384; Belenichev et al., 2022, pp. 6–26).

Вагомими складовими виникнення втоми, зниження фізичної працездатності, пошкодження органів-мішеней є формування вторинної мітохондріальної дисфункції, гіперпродукція активних форм кисню (АФК) в біоенергетичних реакціях пошкоджених мітохондрій, активація оксидативного стресу, пошкодження макромолекул (білків, фосфоліпідів, нуклеїнових кислот) у реакціях окисної модифікації та ліпопероксидації. Ці механізми формування втоми особливо важливі у спортсменів високої кваліфікації (Powers et al., 2020, pp. 415–425; Zong et al., 2024; Belenichev et al., 2025, pp. 108–154). Проблеми застосування у спортсменів різноманітних засобів стимуляції працездатності (ергогенних засобів) присвячено цілу низку досліджень вітчизняних і зарубіжних учених. У більшості робіт аналізується застосування засобів метаболічної терапії (Belenichev et al., 2023, pp. 76–88).

Найбільшої популярності серед засобів метаболічної фармакокорекції втоми набули препарати на основі бурштинової кислоти, яка виявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію. Солі бурштинової кислоти активують сукцинатоксидазний шлях окиснення, зменшують метаболічний внутрішньоклітинний ацидоз за значного фізичного навантаження. Антиоксидатна дія сукцинатів реалізується шляхом гальмування продукції АФК енерговиробними реакціями мітохондрій та проявляється у зменшенні продуктів оксидативного стресу й активації синтезу ендogenous антиоксиданту – глутатіону. Сукцинати стимулюють еритропоез, підвищують рівень адреналіну, норадреналіну та дофаміну, завдяки чому чинять психостимулюючу, нормотимічну й антидепресивну дії. У спортивній медицині застосовуються в разі екстремальних фізичних і психоемоційних навантажень (Bénit et al., 2022, p. 1788; Belenichev et al., 2023, pp. 76–88; Belenichev et al., 2025, pp. 108–154).

Інтерес для спортивної фармакології викликає і DMAE (диметиламіноетанол) – ендogenous прекурсор синтезу холіну, який регулює синтез трансмітерів холінергічної системи. DMAE підвищує активність та швидкість нервових процесів, розумову та фізичну працездатність (Shipkowski et al., 2019, p. 114592; Belenichev et al., 2023, pp. 76–88). Нами було запропоновано фіксовану комбінацію натрію сукцинату та DMAE з метою підвищення стійкості до фізичних і психоемоційних навантажень та підвищення органопротекції.

Мета дослідження полягала в експериментальному підтвердженні доцільності поєднання DMAE та натрію сукцинату, а також в оцінці актопротекторного, протиішемічного, кардіопротекторного, антиоксидантного та стрепротекторного ефектів цієї комбінації.

Матеріали та методи. У дослідженнях були використані білі нелінійні щури-самці 160–200 г, отримані з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Перед експериментом кожному тварину було оглянуто кваліфікованим ветеринаром з метою визначення стану її здоров'я. Потім тварини пройшли карантин протягом 10 днів, після чого були розподілені методом випадкової вибірки на групи залежно від дози препарату, що вводиться.

У кожній клітці перебувало не більше ніж 5 щурів. Кожна клітка була забезпечена етикеткою із зазначенням номера дослідження, виду, статі, номерів тварин і дози. Клітки були розміщені на стелажах згідно з дозовими рівнями та номерами клітин, зазначеними на етикетках.

У кімнаті для утримання тварин підтримували такі умови: температура – 20–24 °С, вологість – 30–70%, цикл освітлення – 12 годин світло / 12 годин темрява. Усім щурам згодовували *ad libitum* стандартний раціон для лабораторних тварин, що постачається фірмою Phoenix («Фенікс»), Україна. Вода з міської водопровідної мережі (після зворотного осмосу та стерилізації УФ-випромінюванням) давалася без обмежень. Як підстилку використовували тирсу вільхи (*Alnus glutinosa*), попередньо оброблену автоклавуванням.

Як моделі дослідження були використані: модель гострої робочої гіпоксії та модель хронічного іммобілізаційного стресу.

Дослідження, проведені відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджено з положеннями Європейської конвенції.

Результати дослідження та їх обговорення. Для комплексної оцінки актопротекторної, протішемичної, кардіопротекторної, антиоксидантної та стреспротекторної дії комбінації DMAE та натрію сукцинату були використані моделі гострої робочої гіпоксії та хронічного іммобілізаційного стресу. Модель гострої робочої гіпоксії дає змогу оцінити здатність досліджуваних речовин підвищувати стійкість до фізичного навантаження в умовах кисневого голодування, захищати від ішемічних ушкоджень, підтримувати функцію серця та знижувати стрес. Модель хронічного іммобілізаційного стресу дає можливість оцінити здатність комбінації знижувати негативний вплив тривалого стресу на фізичну працездатність, судини, серце й антиоксидантну систему, а також безпосередньо оцінювати її стреспротекторні властивості, включно з впливом на гормональний баланс і поведінкові реакції.

Модель гострої робочої гіпоксії

Оцінку дії Сукцимеду оцінювали в умовах гострої робочої гіпоксії у щурів за фізичного навантаження на тредбані на тлі коронароспазму. Тварин змушували бігти на тредбані до виснаження (повна відмова від бігу) (Стефанов, 2001). Швидкість руху стрічки становила 50 м/хв, нахил кута – 300°. Як засіб, що викли-

кає коронароспазм, вводили Пітуїтрин (Пітуїтрин для ін'єкцій р-р д/і 5 Од/мл, Ендокринінай, Литва) у дозі 1,0 Од/кг за 30 хв до бігу. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) у момент максимального виснаження (повна відмова). Сукцимед вводили внутрішньо-шлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг протягом 7 днів до експерименту. Останнє введення було за 60 хв до бігу на тредбані. Референс-препарат Мілдронат вводили за такою ж схемою у дозі 250 мг/кг. У цій серії експерименту було чотири групи тварин:

- інтактні – без фізичного навантаження (10 щурів);
- контрольні – з фізичним навантаженням без введення препаратів (10 щурів);
- тварини з фізичним навантаженням, які отримували Сукцимед, 100 мг/кг (10 щурів);
- тварини з фізичним навантаженням, які отримували Мілдронат, 250 мг/кг (10 щурів).

Модель хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС)

Хронічний іммобілізаційний стрес (ХІС) моделювали жорстокою двогодинною іммобілізацією фіксації ненаркотизованих щурів за кінцівки в положенні лежачи на спині протягом 10 днів (Стефанов, 2001).

Сукцимед вводили внутрішньо-шлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг протягом 14 днів після стресування. Референс-препарати Ноофен – за такою ж схемою у дозі 250 мг/кг та Прамістар – 100 мг/кг. У цій серії експерименту було п'ять груп тварин:

- інтактні – без стресування (10 щурів);
- контрольні – із хронічним іммобілізаційним стресом (ХІС) без введення препаратів (10 щурів);
- тварини з ХІС, які отримували Сукцимед, 100 мг/кг (10 щурів);
- тварини з ХІС, які отримували Ноофен, 250 мг/кг (10 щурів);
- тварини з ХІС, які отримували Прамістар, 100 мг/кг (10 щурів).

Оцінка референтної та робочої пам'яті

Дослідження проводилося після моделювання ХІС та 14-добового введення препаратів (25-та доба експерименту). Щурів піддавали харчовій депривації. Їжа була доступна щодня протягом 1 год. Тварин доводили до 85% вихідної маси шляхом обмеження харчової дієти з вільним доступом до води. Дослідження пам'яті проводили за допомогою радіального лабіринту LE760 (AgnTho's, Sweden). Восьмипроменевий радіальний лабіринт складається з восьмикутної платформи (довжина сторони – 22 см), від якої відходять пронумеровані від 1 до 8 радіальні промені-доріжки довжиною 70 см і шириною 10 см

із поглибленнями для годівниць на кінці (діаметр – 2 см, глибина – 1,5 см). Кожна доріжка може бути закрита за допомогою гільйотинного механізму незалежно одна від одної. Уся установка розташовувалася на висоті 70 см від підлоги. Дослідження проводилося в повній тиші.

Починаючи з першого дня тварини поміщалися в центральний майданчик лабіринту із 4 закритими променями та 4 відкритими променями, у годівницях яких розміщувалося 200 мг харчових гранул. Комбінація відкритих і закритих променів була індивідуальною та постійною для кожної тварини. Протягом наступних 10 днів тварина навчалася знаходженню їжі, використовуючи зовнішні візуальні орієнтири. Навчання проводилося протягом 10 хв або доти, доки тварини не знайдуть усі чотири джерела їжі. Експеримент повторювали щодня дворазово з кожною твариною. Після експерименту тварина отримувала денний раціон їжі.

На 10-й день тварина поміщалася в радіальний лабіринт з вісьма відкритими променями-доріжками, у 4 з яких розміщувалася їжа згідно за звичною для тварини схеми. Ми оцінювали референтну пам'ять (загальне довгострокове уявлення про структуру лабіринту й розташування їжі, яке сформувалося у тварини в процесі навчання) і кількість помилок референтної пам'яті (перше відвідування раніше закритого променя, у якому тварина ніколи не знаходила їжу), а також робочу пам'ять (короткострокове уявлення тварини про розташування їжі в конкретному досвіді) і кількість помилок робочої пам'яті (повторне відвідування променя, у якому тварина раніше вже знаходила або не знаходила їжу).

Крім того, ми оцінювали пройдену відстань і загальну рухову активність. Експерименти проводилися у добре освітленій кімнаті в повній тиші. Під час проведення експериментів виключався вплив зовнішніх і внутрішніх візуальних, нюхових і слухових стимулів. Оцінка поведінки тварин проводилася лаборантом, не обізнаним щодо належності тварини до конкретної експериментальної групи. Захоплення та запис зображення проводилися за допомогою кольорової відеокамери SSC-DC378P (Sony, Japan). Аналіз відеофайлів здійснювався за допомогою програмного забезпечення Smartv 3.0 (Harvard Apparatus, USA).

Підготовка біологічного матеріалу

Серце промивали охолодженим 0,15 М KCl (4 °C) 1:10. Відміте серце очищали від жиру, сполучної тканини, вирізали судини, з внутрішніх порожнин видаляли згустки крові й ще раз відмивали 0,15 М KCl (4°C) 1:10. Точну наважку верхівки серця гомо-

генізували в 10-кратному обсязі середовища за температури +2 °C в гомогенізаторі Поттера, що містить (у ммольх): сахарози – 250, трис-HCl-буфера – 20, EDTA-1 (pH 7,4). За температури +4 °C методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли цитозольну та мітохондріальну фракції. Для очищення мітохондріальної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводилося центрифугування протягом 7 хвилин при 1000 g, потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хвилин при 17 000 g. Супернатант зливали та зберігали за температури –80 °C. У тварин забирали кров із черевної аорти шприцом і збирали у спеціальні пробірки. Для біохімічних досліджень кров центрифугували за +4 °C, 1500 об/хв протягом 20 хв на центрифугі Eppendorf 5804R. Відбирали сироватку та зберігали за –60 °C.

Біохімічні методи дослідження

У цитозолі біохімічними методами визначали вміст продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), за методом В. Halliwell за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном (2,4-ДНФГ) та утворенням альдегідфенілгідразону (АФГ), і карбоксифен 274 і 363 нм. Активність СОД вимірювали за методикою С. І. Чеварі та співавторів: у реакційній суміші, що містить феназинметасульфат, нітросиній тетразолій та НАДН. Активність СОД оцінювали щодо зміни забарвлення нітросинього тетразолію (НСТ), яке змінюється залежно від концентрації супероксидрадикалу.

Чим вища активність СОД, тим менша інтенсивність фарбування розчину (не відбувається відновлення НСТ). Концентрацію малату визначали спектрофотометрично методом зменшення НАДН за довжини хвилі 340 нм (метод Hohorst Н. J.). Вміст пірувату визначали методом Цоха – Лампрехта за спадом НАДН за довжини хвилі 340 нм. Вміст лактату визначали за методом Hohorst Н. J., підвищення НАДН за 340 нм. Аденілові нуклеотиди визначали в безбілковому екстракті після поділу на тонкому шарі сорбенту, елюації та визначення концентрації методом прямої УФ-спектрофотометрії (Belenichev et al., 2024, p. 10475). Для біохімічних досліджень використали спектрофотометр Eppendorf BioSpectrometr (USA). Активність МВ-КФК у сироватці крові визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Польща).

Імуноферментний аналіз

Як маркер оксидативного стресу та для оцінки антиоксидантної дії досліджуваних препаратів визначали нітротирозин. Нітротирозин визначали

в цитозолі гомогенату серця та в сироватці крові твердофазним імуносорбентним сендвіч-методом ELISA, ELISA Kit (Cat. № HK 501-02) фірми Hycult Biotech, згідно з інструкцією. У сироватці крові визначався білок S-100 (S100), який також належить до класу нейромаркерів та відображає активність нейроглії як закономірну відповідь на масивне руйнування нейронів. Отже, вивільнення ферменту та білка з нейронів у кров є маркером ушкодження нервової тканини. S-100 визначали в сироватці крові твердофазним імуносорбентним сендвіч-методом ELISA з використанням набору S-100 ELISA KIT # LS-F25201 (LifeSpan Biosciences, Inc, USA).

Статистичний аналіз

Експериментальні дані були статистично проаналізовані з використанням програмного забезпечення StatisticaR for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), SPSS16.0" та "Microsoft Office Excel 2010. Перед проведенням статистичних тестів ми перевіряли результати на нормальність (критерії Шапіро – Вілка та Колмогорова – Смирнова). За нормального розподілу міжгрупові відмінності вважали статистично значимими, виходячи з параметричного t-критерію Стюдента. За ненормального розподілу порівняльний аналіз проводився з використанням непараметричного U-критерію Манна – Уїтні. Для порівняння незалежних змінних у понад двох вибірках ми застосовували дисперсійний аналіз ANOVA для нормального розподілу та тест Краскела – Уолліса – для ненормального розподілу. Для аналізу кореляцій між параметрами використовували кореляційний аналіз на основі коефіцієнта

кореляції Пірсона або Спірмена. Для всіх видів аналізу відмінності вважалися статистично значущими за $p < 0,05$ (95%).

Дослідження Сукцимеду на моделі робочої гіпоксії

Моделювання гострої робочої гіпоксії призводило до формування ішемії міокарда – дефіциту енергії АТФ, підвищення рівня лактату, зниження пірувату та малату, гіперферментемії МВ-КФК, підвищення продуктів окисної модифікації білка АФГ, КФГ та нітротирозину на тлі зниження активності – СОД.

Профілактичне введення Сукцимеду спричиняло незначний актопротекторний, протиішемічний, кардіопротекторний та антиоксидантний ефект, спрямований на пригнічення реакцій оксидативного стресу (табл. 1). Введення Сукцимеду значно збільшувало тривалість бігу тварин (у 5 разів) на тлі поліпшення обмінних процесів у міокарді порівняно з показниками контрольної групи. Так, у міокарді експериментальних тварин, які отримували сукцимед, спостерігалася зниження маркерів окисної модифікації білка – АФГ на 45%, КФГ на 50% і нітротирозину на 83,4%.

Введення Сукцимеду сприяло зростанню активності СОД у цитоплазмі міокарда на 38%, що свідчить про антиоксидантну активність комбінації. Призначення Сукцимеду чинило і захисний ефект на серце експериментальних тварин. Так, у групі шурів, які отримували Сукцимед, активність кардіоспецифічного ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК) була на рівні інтактних тварин.

Введення Сукцимеду чинило і протиішемічну дію, сприяючи більш «економному» витрачання

Таблиця 1

Актопротекторна, антиоксидатна, протиішемічна та кардіопротекторна дії Сукцимеду та референс-препарату в умовах різкого анаеробного фізичного навантаження (гостра робоча гіпоксія)

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (біг до знемоги) (n = 10)	Біг до знемоги + Сукцимед, 100 мг/кг (n = 10)	Біг до знемоги + Мілдронат, 250 мг/кг (n = 10)
Тривалість бігу, хв	–	11,2±2,7	56,2±5,12*	17,3±3,47*
МВ-КФК, МО/л	15,1± 1,12	38,5± 1,7	16,2±1,8* ¹	27,2±2,0*
АФГ, у. о./г білка	8,4±0,54	16,1±1,11	8,87±0,55*	12,1±1,2*
КФГ, у. о./г білка	11,2±1,2	24,4±1,8	12,3±1,4*	15,2±1,1*
СОД, у. о./г білка	218,4±17,2	118,2±15,0	163,2±12,1* ¹	127,1±23,7
Нітротирозин, нг/мл	17,2±0,87	35,4±2,4	19,3±1,2* ¹	27,2±2,1*
АТФ, мкМ/г тканини	2,92±0,07	2,12±0,08	2,88±0,1* ¹	2,55±0,05*
Лактат, мкМ/г тканини	2,41±0,14	4,78±0,22	2,47±0,09* ¹	5,00±0,32
Піруват, мкМ/г тканини	0,177±0,01	0,132±0,005	0,168±0,005*	0,167±0,007*
Малат, мкМ/г тканини	0,71±0,02	0,488±0,007	0,68±0,008* ¹	0,518±0,05*

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою Мілдронату.

енергетичних ресурсів міокарда за робочої гіпоксії, спричиненої різким анаробним навантаженням. Введення Сукцимеду експериментальним тваринам сприяло збільшенню вмісту АТФ в міокарді на 35,8%.

Сукцимед виявляв позитивний вплив на енергетичний метаболізм міокарда: сприяв зниженню вмісту лактату на 51,6%, а також збільшенню вмісту малату на 40% та пірувату на 27,3%. Енерготропна дія Сукцимеду, вочевидь, полягає в активації компенсаторного сукцинатооксидазного шунту енергії та зменшенні малопродуктивного анаеробного гліколізу. Позитивну дію Сукцимеду на енергетичний обмін ми пов'язуємо з його антиоксидатною дією і зниженням окисного пошкодження мембран мітохондрій. Відомо, що похідні бурштинової кислоти та DMAE можуть впливати на метаболізм аденилових нуклеотидів, регулювати ресинтез АТФ. Підвищення продуктивності енергетичного метаболізму за робочої гіпоксії з введенням Сукцимеду відбувається шляхом взаємопотенційної дії сукцинату і DMAE на дисфункцію мітохондрії.

DMAE, перетворюючись на холін, транспортується в мітохондрії за допомогою білка SLC25A48, де метаболізується на бетаїн, який нормалізує мітохондріальне дихання та виживання клітин за наявності гіпоксії (Verkerke et al., 2024). Також диметиламіноетанол безпосередньо може реагувати з гідроксильними, карбонільними та ліпідними радикалами та захищати мембрани мітохондрій від пошкодження (Malanga et al., 2012, pp. 54–59). Сукцинат підвищує аеробне утворення АТФ, покращує функцію мітохондрій, підвищує мембранний потенціал, знижує лактат-ацидоз та інгібує утворення внутрішньомітохондріальних АФК за наявності гіпоксії (Belenichev et al., 2025, pp. 108–154; Bakare et al., 2021, pp. 2255).

Профілактичне введення Мілдронату мало менш виражений антиоксидатний ефект. Мілдронат не надавав достовірного впливу на активність СОД і вміст нітротирозину в міокарді тварин на тлі виснажливих навантажень і за цими показниками посту-

пався Сукцимеду. Сукцимед перевершує Мілдронат за рівнем зниження лактату та підвищення малату (табл. 2).

Дослідження Сукцимеду на моделі ХІС

У тварин контрольної групи (ХІС) відзначали зниження в 1,3 раза загальної активності в процесі навчання в лабіринті, що свідчило про зниження дослідницької та загальної рухової активності тварин. Зниження загальної рухової активності після ХІС відбувається внаслідок пригнічення здатності тварин до дослідницької та пошукової діяльності. Щури мляві, не роблять особливих спроб освоєння нової обстановки. Під час оцінки специфічних показників навчання в радіальному лабіринті було виявлено, що через 14 діб після 10-добового стресування у тварин спостерігалася стійкі когнітивно-мнестичні порушення – збільшення в 4 рази кількості помилок референтної пам'яті та у 3,75 раза – кількості помилок робочої пам'яті.

Отримані нами дані перебувають у межах концепції постстресорної когнітивної дисфункції. ХІС призводить до формування стійкого когнітивного дефіциту, а також психоемоційних порушень – загальмованості, страху, тривожності, дезорієнтації, агресивності, дратівливості. Одними з головних причин порушення когнітивних функцій після ХІС вважають трансмітерний аутокоідоз, порушення зворотного захоплення нейромедіаторів, розрив міжсинаптичних контактів, виснаження енергетичного балансу синапсу.

Введення відразу після ХІС лікарських препаратів – Сукцимеду, Ноофену та Прамістару – по-різному впливало на поведінкові реакції та когнітивно-мнестичні функції ЦНС тварин. Так, Сукцидед підвищував загальну рухову активність і знижував кількість помилок робочої та референтної пам'яті порівняно з тваринами групи контролю ($p < 0,05$). Прамістар також збільшував загальну активність під час навчання та знижував кількість помилок робочої пам'яті ($p < 0,05$). Ноофен не впливав на загальну активність під час навчання, але знижував кількість

Таблиця 2

Вплив Сукцимеду та референс-препаратів на навчання в радіальному лабіринті після ХІС

Показник	Інтакт (n = 10)	ХІС (контроль) (n = 10)	ХІС + Сукцимед (n = 10)	ХІС + Ноофен (n = 10)	ХІС + Прамістар (n = 10)
Загальна активність, см ² /с	26397,7±1126,2	19867,2±1075,5	43862,3±983,5* ²	20552,3±859,1	38863,2±1002,5*
Кількість помилок референтної пам'яті	2±0,00	8±0,00	4±0,00*	4±0,00*	6±0,00
Кількість помилок робочої пам'яті	4±0,00	15±0,93	5±0,94* ¹	6±0,47* ¹	10±0,00*

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою Прамістару; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою Ноофену.

Таблиця 3

Вплив Сукцимеду та референс-препаратів на концентрацію маркерів нейродеструкції – білка S-100 та оксидативного стресу – нітритирозину в сироватці крові щурів на 25-ту добу після ХІС

Експериментальні групи	Нітритирозин, нг/мл	S-100, нг/мл
Інтактна	0,88±0,032	0,081±0,003
ХІС (контрольна)	5,79±0,08	0,553±0,005
ХІС + Сукцимед	2,42±0,07* ^{1,2}	0,167±0,007* ²
ХІС + Ноофен	3,77±0,05*	0,180±0,005* ²
ХІС + Прамістар	5,00±0,04*	0,462±0,007*

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою Прамістарту; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою Ноофену.

помилки робочої та референтної пам'яті ($p < 0,05$) у щурів після ХІС. За впливом на навчання та його відтворення Сукцимед достовірно переважає Ноофен (з підвищення загальної активності) і Прамістар (зі зниження помилок робочої та референтної пам'яті).

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, моделювання ХІС призводить до збільшення в 6,8 раза в сироватці крові щурів контрольної групи концентрації нейроспецифічного маркера S-100 порівняно з даними інтактною групою ($p < 0,05$). Підвищення білка S-100 відображає активність астроцитарної глії, зміна якої є закономірною відповіддю нервової тканини на некротичні та некробіотичні процеси. Отримані дані свідчать про ураження масиву нейронів та інтенсифікацію нейрогліопротекторних процесів на 25-ту добу після ХІС.

Під час моделювання ХІС значно активуються реакції оксидативного стресу, про що свідчить підвищення в сироватці крові щурів після стресування нітритирозину у 6,58 раза порівняно з інтактною групою ($p < 0,05$). Введення Сукцимеду та референс-препаратів – Ноофену та Прамістарту мало нейропротекторну й антиоксидантну дію різною мірою вираженості. Так, концентрація нейроспецифічного маркера S-100 в сироватці крові щурів після ХІС та експериментальної терапії Сукцимедом була нижчою за контроль на 70% ($p < 0,05$). За зниженням цього показника Сукцимед достовірно перевершував Прамістар і був зіставим із Ноофеном. Подібна дія Сукцимеду реалізується як шляхом прямої протекторної дії ДМАЕ на мембрани нейронів, так і шляхом дії сукци-

нату, який, підтримуючи енергопродукувальну функцію мітохондрій нейронів і фізіологічний рівень АТФ, зберігає мембранний потенціал нервових клітин.

Введення Сукцимеду щурам після ХІС призводить до зниження концентрації нітритирозину на 58,2% порівняно з аналогічним показником контрольної групи ($p < 0,05$). За зниженням нітритирозину Сукцимед достовірно перевершував як Ноофен, так і Прамістар. Антиоксидатна дія Сукцимеду є взаємопотенційним антиоксидантним механізмом його складових – сукцинату та ДМАЕ, спрямованих на зменшення продукції АФК ушкодженими мітохондріями. Посилення антиоксидантної дії Сукцимеду відбувається внаслідок прямої дії ДМАЕ на АФК, що має властивості їх скавенджеру.

Висновки. Таким чином, розроблена фіксована комбінація натрію сукцинату та ДМАЕ виявляє виражені актопротекторні, стреспротекторні, кардіопротекторні, нейропротекторні, антигіпоксичні й антиоксидантні властивості на експериментальних моделях гострої робочої гіпоксії та хронічного іммобілізаційного стресу. Створенням цієї комбінації може бути вирішене важливе завдання сучасної спортивної медицини та спортивної фармакології – підвищення працездатності та стресостійкості, а також органопroteкції на піку надзвичайних фізичних та психоемоційних навантажень у спортсменів.

Фіксована комбінація натрію сукцинату та ДМАЕ підвищує тривалість бігу, захищаючи серце від гіпоксичних ушкоджень завдяки підвищенню продуктивності синтезу АТФ, запобігаючи розвитку лактат-ацидозу та зменшуючи негативну дію оксидативного стресу. Фіксована комбінація натрію сукцинату та ДМАЕ зменшує порушення вищих функцій ЦНС після хронічного іммобілізаційного стресу, а саме підвищуючи пізнавальну й рухову активність під час навчання та знижуючи кількість помилок у відтворенні навчання в щурів, виявляючи при цьому пряму захисну дію на нейрони.

За силою виявлених фармакологічних властивостей Сукцимед достовірно перевершує референс-препарати Мілдронат, Ноофен і Прамістар. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням для подальшого вивчення Сукцимеду як перспективного метаболіто-тропного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

Fiala O., Hanzlova M., Borska L., Fiala Z., Holmannova D. Beyond physical exhaustion: Understanding overtraining syndrome through the lens of molecular mechanisms and clinical manifestation. *Sports Med Health Sci.* 2025. Vol. 7 (4). P. 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2025.01.006>

Беленічев І. Ф. та ін. Спортивна фармакологія : навчальний посібник. Том 1. Вінниця : Нова Книга, 2023. 328 с.

Беленічев І. Ф. та ін. Спортивна фармакологія : навчальний посібник. Том 2. Вінниця : Нова Книга, 2023. 640 с.

- Wan J. J., Qin Z., Wang P. Y., Sun Y., Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med*. 2017. Vol. 49 (10). e384. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.194>.
- Belenichev I., Gorchakova N., Kuchkovskiy O., Ryzhenko V., Varavka I., Varvanskyi P., Gorova E. Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 1). *Phytotherapy. Journal*. 2022. Vol. 3. P. 6–26. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-3-6>.
- Zong Y., Li H., Liao P., et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther*. 2024. Vol. 9. Article number: 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
- Powers S. K., Deminice R., Ozdemir M., Yoshihara T., Bomkamp M. P., Hyatt H. (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci*. Vol. 9 (5). P. 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.04.001>.
- Belenichev I., Popazova O., Pavlov S., Suprun E., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Targeting Mitochondrial Dysfunction in Cerebral Ischemia: Advances in Pharmacological Interventions. *Antioxidants*. 2025. Vol. 14. P. 108–154. <https://doi.org/10.3390/antiox14010108>.
- Bielenichev I. F., Gorchakova N. A., Doroshenko E. Y., Samura I. B., Ryzhenko V. P., Bukhtiiarova N. V. Use of metabolites, metabolithotropic agents and nutritional supplements in sports and sports medicine: a modern view on the problem. *Modern Medical Technology*. 2023. Vol. 4. P. 76–88. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(59\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.10).
- Bénit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A. P., Rustin P. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10 (8). 1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>.
- Shipkowski K. A., Sanders J. M., McDonald J. D., Garner C. E., Doyle-Eisele M., Wegerski C. J., Waidyanatha S. Comparative disposition of dimethylaminoethanol and choline in rats and mice following oral or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019. Vol. 378. 114592. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.05.011>.
- Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. Київ : Авіцена; 2001. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>.
- Belenichev I., Bukhtiiarova N., Ryzhenko V., Makyeyeva L., Morozova O., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25 (19). 10475. <https://doi.org/10.3390/ijms251910475>.
- Verkerke A. R. P., Shi X., Abe I., Gerszten R. E., Kajimura S. Mitochondrial choline import regulates purine nucleotide pools via SLC25A48. *bioRxiv [Preprint]*. 2023.12.31.573776. URL: <https://doi.org/10.1101/2023.12.31.573776>. Update in: *Cell Metab*. 2024. Vol. 36(9). 2156–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.010>.
- Malanga G., Aguiar M. B., Martinez H. D., Puntarulo S. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. *Drug Metab Lett*. 2012. Vol. 6 (1). P. 54–59. <https://doi.org/10.2174/187231212800229282>.
- Bakare A. B., Rao R. R., Iyer S. Cell-Permeable Succinate Increases Mitochondrial Membrane Potential and Glycolysis in Leigh Syndrome Patient Fibroblasts. *Cells*. 2021. Vol. 10 (9). 2255. <https://doi.org/10.3390/cells10092255>.

REFERENCES

- Fiala, O., Hanzlova, M., Borska, L., Fiala, Z., & Holmannova, D. (2025). Beyond physical exhaustion: Understanding overtraining syndrome through the lens of molecular mechanisms and clinical manifestation. *Sports Med Health Sci.*, 7 (4), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2025.01.006>.
- Bielenichev, I.F., et al. (2023). Sportyvna farmakolohiia: navchalnyi posibnyk. Tom 1 [Sports Pharmacology: A Study Guide. Volume 1]. Vinnytsia: Nova Knyha, 328 p. [in Ukrainian].
- Bielenichev, I.F., et al. (2023). Sportyvna farmakolohiia: navchalnyi posibnyk. Tom 2 [Sports Pharmacology: A Study Guide. Volume 2]. Vinnytsia: Nova Knyha, 640 p. [in Ukrainian].
- Wan, J.J., Qin, Z., Wang, P.Y., Sun, Y., & Liu, X. (2017). Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med.*, 49 (10). e384. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.194>.
- Belenichev, I., Gorchakova, N., Kuchkovskiy, O., Ryzhenko, V., Varavka, I., Varvanskyi, P., Gorova, E. (2022). Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 1). *Phytotherapy. Journal*, 3, 6–26. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-3-6>.
- Zong, Y., Li, H., Liao, P., et al. (2024). Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther.*, 9. Article number: 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
- Powers, S.K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M.P., Hyatt, H. (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci.*, 9 (5), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.04.001>.
- Belenichev, I., Popazova, O., Pavlov, S., Suprun, E., Oksenykh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Targeting Mitochondrial Dysfunction in Cerebral Ischemia: Advances in Pharmacological Interventions. *Antioxidants*, 14, 108–154. <https://doi.org/10.3390/antiox14010108>.
- Bielenichev, I.F., Gorchakova, N.A., Doroshenko, E.Y., Samura, I.B., Ryzhenko, V.P., & Bukhtiiarova, N.V. (2023). Use of metabolites, metabolithotropic agents and nutritional supplements in sports and sports medicine: a modern view on the problem. *Modern Medical Technology*, 4, 76–88. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(59\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.10).
- Bénit, P., Goncalves, J., El Khoury, R., Rak, M., Favier, J., Gimenez-Roqueplo, A.P., Rustin, P (2022). Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicines*, 10 (8). 1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>.
- Shipkowski, K.A., Sanders, J.M., McDonald, J.D., Garner, C.E., Doyle-Eisele, M., Wegerski, C.J., & Waidyanatha, S. (2019). Comparative disposition of dimethylaminoethanol and choline in rats and mice following oral or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 378, 114592. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.05.011>.

Stefanov, O.V. (2001). Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations]. Kyiv: Avitsena; 527 p. Retrieved from: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77> [in Ukrainian].

Belenichev, I., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Makyeyeva, L., Morozova, O., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (19). 10475. <https://doi.org/10.3390/ijms251910475>.

Verkerke, A.R.P., Shi, X., Abe, I., Gerszten, R.E., Kajimura, S. (2024). Mitochondrial choline import regulates purine nucleotide pools via SLC25A48. *bioRxiv [Preprint]*. 2023.12.31.573776. <https://doi.org/10.1101/2023.12.31.573776>. Update in: *Cell Metab.*, 36 (9). 2156–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.010>.

Malanga, G., Aguiar, M.B., Martinez, H.D., Puntarulo, S. (2012). New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. *Drug Metab Lett.*, 6 (1). 54–59. <https://doi.org/10.2174/187231212800229282>.

Bakare, A.B., Rao, R.R., Iyer, S. (2021). Cell-Permeable Succinate Increases Mitochondrial Membrane Potential and Glycolysis in Leigh Syndrome Patient Fibroblasts. *Cells*, 10 (9), 2255. <https://doi.org/10.3390/cells10092255>.

Стаття надійшла до редакції 15.08.2025

Стаття прийнята до друку 11.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Кучеренко Л.І. – концепція і дизайн дослідження, структура статті, коректування статті, остаточне затвердження статті;

Бєленічев І.Ф. – концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз даних, критичний огляд, остаточне затвердження статті;

Слободяник В.Г. – збір та аналіз даних, написання статті, критичний огляд, висновки;

Бігдан О.А. – збір та аналіз даних, резюме, висновки;

Хромільова О.В. – аналіз літератури, анотації;

Німенко Г.Р. – коректування статті, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами: slobodyanik363@gmail.com

УДК 615.454.1:615.281.9:616-001.4-031.81:599.323.4

Сергій ШТРИГОЛЬ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7257-9048

SCOPUS: 6601967703

Микита ГУТОРКА

студент 5-го курсу, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (nikita04gutorka@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-2503-5073

Олександр МЕКЛЕНБУРЦЕВ

студент 5-го курсу, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (meklenbyrcev@gmail.com)

ORCID: 0009-0004-7750-8520

Дмитро КИРИЛОВ

студент 5-го курсу, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kdmity0711@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-6212-8235

Юлія ЛАР'ЯНОВСЬКА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Навчально-науковий інститут прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (yulasechka38@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4164-9415

SCOPUS: 57210977793

Галина СЛІПЧЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5494-335X

SCOPUS: 57189025419

Олена РУБАН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (ruban_elen@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2456-8210

SCOPUS: 55976080800

Бібліографічний опис статті: Штриголь С., Гуторка М., Мекленбурцев О., Кирилов Д., Лар'яновська Ю., Сліпченко Г., Рубан О. (2025). Вплив кремів із глюкозаміну гідрохлоридом і мірамістином на загоєння повношарових площинних ран у щурів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 165–179, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-165>

ВПЛИВ КРЕМІВ ІЗ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ І МІРАМІСТИНОМ НА ЗАГОСННЯ ПОВНОШАРОВИХ ПЛОЩИННИХ РАН У ЩУРІВ

Актуальність. Збільшення кількості ампутацій кінцівок, зокрема внаслідок війни Росії проти України, зумовлює потребу в удосконаленні догляду за куксою, з метою запобігання мацерації шкіри, запальному процесу, інфікуванню, формуванню колоніальних рубців, для тривалого, безболісного й ефективного використання протезів. За інфекційних процесів кукси необхідні місцеві засоби з антисептичним ефектом. Наявна потреба у створенні таких засобів з різним складом і фармакологічними

властивостями для диференційованого застосування, залежно від стану кукси. Бажано, щоб вони мали трофічний вплив на шкіру, протизапальні, регенерувальні, зволожувальні та протимікробні властивості. Проте вітчизняні препарати такої дії для догляду за куксою після ампутації відсутні, їх створення є актуальним завданням. Розроблено склад і технологію кремів для догляду за шкірою кукси, які містять глюкозаміну гідрохлорид (1%), під умовною назвою «Дермозамін», і комбінацію глюкозаміну гідрохлориду (1%) з мірамістином (0,5%) – «Глюкомістин». На етапі доклінічного вивчення важливо оцінити їхній регенераторний потенціал.

Мета дослідження – з'ясувати вплив оригінальних кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» на загоєння повношарової площинної рани шкіри, з гістологічною характеристикою їхнього ефекту та з оцінкою впливу на низку біохімічних маркерів загального стану організму щурів.

Матеріали і методи. В експерименті на білих щурах із повношаровою площинною раною шкіри (міжлопаткова ділянка, вихідна площа 100 мм²) досліджували ранозагоювальну дію зазначених кремів. Креми наносили на ранову поверхню протягом 16 днів щоденно одноразово. Тваринам групи контрольної патології (КП) наносили індиферентний крем – основу. Препаратом порівняння обрано гель «Пантестин-Дарниця», що містить декспантенол (5%) і мірамістин (0,5%). Протягом курсу лікування визначали площу рани (планіметрично, прозора палетка); на 16-й день щурів піддавали евтаназії. Готували постійні мікропрепарати шкіри із зони рани (забарвлення гематоксилін-еозин), які досліджували під світловим мікроскопом і фотографували цифровою відеокамерою. У сироватці крові визначали загальний білок, креатинін, сечовину та її залишковий азот, аланінамінотрансферазу (АЛАТ), аспартатамінотрансферазу (АсАТ), розраховували коефіцієнт де Рітца (АсАТ/АЛАТ). Результати обробляли статистично з використанням програми "STATISTICA v12.0".

Результати дослідження. Макроскопічно протягом 16 днів спостереження нагноєння спостерігалось в 14,3% тварин групи контрольної патології та в 16,7% щурів групи препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця». На тлі дії кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» нагноєння не було. Достовірне зменшення площі рани щодо групи контрольної патології на тлі впливу «Дермозаміну» зареєстровано на 3-тю добу. Значне зменшення площі рани під впливом кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» почалося з 8-ї доби проти 10-ї доби у групі контрольної патології. Мікроскопічно у 100% щурів групи контрольної патології на поверхні колишнього дефекту спостерігався струн без епітелізації в центральній ділянці; епітелізація мала місце лише в бічних ділянках; у грануляційній тканині помітний набряк, білкове просякнення, діapedезні крововиливи, колагенові волокна розташовані неупорядковано. У групі крему «Дермозамін» дрібний незагоєний дефект мав місце в 1 тварини (16,7%, $p < 0,01$ щодо групи контрольної патології), у групах крему «Глюкомістин» і гелю «Пантестин-Дарниця» – у 50% тварин ($p < 0,01$ щодо групи контрольної патології). Мікроскопічно найкращий стан колишнього ранового дефекту забезпечив крем «Дермозамін»: у 83,3% щурів на поверхні формувався багатошаровий плоский епітелій, об'єм дефекту заповнювала грануляційна тканина різного ступеня зрілості, в окремих випадках спостерігалася контракція; колагенові волокна розташовувалися здебільшого впорядковано; формувалися кореневі піхви волоссяних фолікулів та салні залози. У групах крему «Глюкомістин» і гелю «Пантестин-Дарниця» в 50% центральна зона дефекту залишалася неепітелізованою, під залишками фібринозно-некротичних мас на поверхні дефекту наявні демаркаційний вал, зона набряку з білковим просякненням або багатоклітинна тканина без ознак васкуляризації та волокноутворення. У групі гелю «Пантестин-Дарниця» у щурів із відсутністю епітелізації центральної зони під демаркаційним валом грануляційна тканина в центральній зоні виразно васкуляризована та багатоклітинна в поверхневих шарах, у ділянці дна та в бічних ділянках – з виразним волокноутворенням. У щурів групи гелю «Пантестин-Дарниця» спостерігалася гіперкреатиніємія та, як і у групі контрольної патології, збільшення активності АЛАТ. Це вказує на порушення видільної функції нирок і посилений цитоліз гепатоцитів. У всіх групах тварин з моделлю рани мало місце підвищення активності АсАТ, а у групі крему «Глюкомістин» також достовірне підвищення коефіцієнта де Рітца.

Висновок. На моделі повношарової площинної рани в щурів оригінальні креми «Дермозамін» і «Глюкомістин» чинять виразний ранозагоювальний ефект. Результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування насамперед крему «Дермозамін», що містить глюкозаміну гідрохлорид, для лікування шкірних ран без ознак інфікування та нагноєння.

Ключові слова: повношарові площинні рани шкіри, ранозагоювальна активність, глюкозаміну гідрохлорид, мірамістин, крем, експеримент.

Sergii SHTRYGOL

MD, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (shtrygol@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6832-5643

SCOPUS: 6601967703

Mykyta HUTORKA

5th-year Student, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (nikita04gutorka@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-2503-5073

Oleksandr MEKLENBURTSEV

5th-year Student, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (meklenbyrcev@gmail.com)

ORCID: 0009-0004-7750-8520

Dmitro KYRYLOV

5th-year Student, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kdmity0711@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-6212-8235

Yuliya LARYANOVSKA

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Educational and Research Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (yulasechka38@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4164-9415

SCOPUS: 57210977793

Halyna SLIPCHENKO

Doctor of Pharmacy, Professor at the Department of Industrial Technology of Drugs and Cosmetic Products, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5494-335X

SCOPUS: 57189025419

Olena RUBAN

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Industrial Technology of Drugs and Cosmetic Products, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (ruban_elen@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2456-8210

SCOPUS: 55976080800

To cite this article: Shtrygol' S., Hutorka M., Meklenburtsev O., Kyrylov D., Laryanovska Yu., Slipchenko G., Ruban O. (2025). Vplyv kremiv z hliukozaminu hidrokhlorydom i miramistynom na zahoiennia povnosharovykh ploshchynnykh ran u shchuriv [The effect of creams containing glucosamine hydrochloride and miramistin on the healing of full-thickness superficial wounds in rats]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 165–179, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-165>

THE EFFECT OF CREAM WITH GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE AND MIRAMISTIN ON THE HEALING OF FULL-THICKNESS FLAT WOUNDS IN RATS

Actuality. The increase in the number of limb amputations, particularly as a result of Russia's war against Ukraine, necessitates improved stump care to prevent skin maceration, inflammatory processes, infection, keloid scar formation, and to ensure prolonged, painless, and effective use of prostheses. In cases of stump infections, local agents with antiseptic effects are required. There is a need to develop such products with different compositions and pharmacological properties for differentiated use depending on the condition of the stump. Ideally, they should exert trophic effects on the skin, have anti-inflammatory, regenerative, moisturizing, and antimicrobial properties. However, domestic remedies of this type for post-amputation stump care are none existent, and their creation remains an urgent task. A composition and technology for creams containing glucosamine hydrochloride (1%), under the conditional name "Dermosamine", and a combination of glucosamine hydrochloride (1%) with miramistin (0,5%) – "Glucomistin" – have been developed for stump skin care. At the preclinical stage, it is important to evaluate their regenerative potential.

To determine the effect of the original creams "Dermosamine" and "Glucomistin" on the healing of full-thickness planar skin wounds, with histological characterization of their effects and assessment of their influence on a number of biochemical markers of the general condition of rats.

Materials and methods. In an experiment on white rats with full-thickness planar skin wounds (interscapular region, initial area 100 mm²), the wound-healing activity of the specified creams was studied. The creams were applied to the wound surface once daily for 16 days. Rats in the pathological control (PC) group received a neutral cream base. As the reference drug for comparison was selected gel "Pantestin-Darnitsa", containing dexpanthenol (5%) and miramistin (0,5%). During treatment, wound area was measured (planimetrically using a transparent grid). On day 16, the rats were euthanized. Permanent skin micropreparations from the wound site (stained with hematoxylin-eosin) were studied under a light microscope and photographed with a digital video camera. Serum levels of total protein, creatinine, urea and its residual nitrogen, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and the de Ritis ratio (AST/ALT) were determined. Results were statistically processed using STATISTICA v12.0.

Research results. Macroscopically, within 16 days of observation, suppuration occurred in 14,3% of PC group animals and in 16,7% of rats treated with "Pantestin-Darnitsa" gel. No suppuration was observed with "Dermosamine" and "Glucomistin". A significant reduction in wound area compared with PC was recorded on day 3 under "Dermosamine". A marked decrease in wound area under "Dermosamine" and "Glucomistin" began on day 8, compared with day 10 in PC. Microscopically, in 100% of PC rats, the wound surface showed a scab without epithelialization in the central area; epithelialization was present only at the margins; granulation tissue showed edema, protein infiltration, diapedesis hemorrhages, and disorganized collagen fibers. In the "Dermosamine" group, a small unhealed defect remained in 1 rat (16,7%, $p < 0,01$ vs PC), while in the "Glucomistin" and "Pantestin-Darnitsa" groups, 50% of rats still had defects ($p < 0,01$ vs

PC). Microscopically, the best healing was seen with "Dermosamine": in 83,3% of rats, multilayered flat epithelium formed on the surface, the defect was filled with granulation tissue of varying maturity, occasional contraction was observed; collagen fibers were mostly orderly; root sheaths of hair follicles and sebaceous glands developed. In the "Glucomistin" and "Pantestin-Darnitsa" groups, in 50% of cases the central zone remained non-epithelialized, with remnants of fibrino-necrotic masses, a demarcation ridge, edema with protein infiltration, or multicellular tissue without signs of vascularization or fiber formation. In the "Pantestin-Darnitsa" group, rats with no epithelialization of the central zone had granulation tissue under the demarcation ridge that was distinctly vascularized and cellular in the surficial layers, with pronounced fiber formation at the base and edges. In "Pantestin-Darnitsa" rats were observed hypercreatininemia and, as in PC, increased ALT activity, indicating impaired renal excretory function and enhanced hepatocyte cytolysis. In all wound-model groups, AST activity was elevated, and in the "Glucomistin" group, a significant increase in the de Ritis ratio was also recorded.

Conclusion. In a rat full-thickness planar skin wound model, the original creams "Dermosamine" and "Glucomistin" exerted a pronounced wound-healing effect. The experimental results justify the preferential use of "Dermosamine", containing glucosamine hydrochloride, for treating skin wounds without infection or suppuration.

Key words: full-thickness planar skin wounds, wound healing activity, glucosamine hydrochloride, miramistin, cream, experiment.

Вступ. Актуальність. Від початку повномасштабної війни Росії проти України значно зросла кількість ампутацій. Лише в першій половині 2023 р. осіб з ампутованими кінцівками було 15 тисяч, більша частина – військові (Bochkova et al., 2024). Від 2022 р. одну або більше кінцівок втратили приблизно 50 тисяч українців (Pancevski, 2025). За прогнозом, до 2050 р. кількість осіб з ампутованими кінцівками може зрости більш ніж удвічі (Rudenko, Assonov, 2023). З-поміж причин ампутацій, окрім пов'язаних з війною вогнепальних пошкоджень та мінно-вибухових травм, зберігають своє значення судинні захворювання, цукровий діабет і травми кінцівок (McDonald et al., 2020). Ампутація кінцівки суттєво погіршує якість життя, фізичне функціонування та психологічний стан людини. Потребує вдосконалення догляд за куксою з метою запобігання мацерації шкіри, запальному процесу, інфікуванню, формуванню колоїдних рубців, що забезпечує тривале, безболісне й ефективне використання протезів. Інфекційний процес кукси вимагає застосування місцевих засобів з антисептичним ефектом. Наявна потреба у створенні низки таких засобів, що мають різний склад і фармакологічні властивості, для диференційованого застосування залежно від стану кукси. Бажано, щоб вони мали трофічний вплив на шкіру, протизапальні, регенерувальні, зволожувальні та протимікробні властивості. Проте вітчизняні препарати такої спрямованості дії для догляду за куксою після ампутації відсутні. Їх розроблення є актуальним завданням.

На кафедрах фармакології та клінічної фармації, промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (далі – НФаУ) розроблено склад і технологію кремів для догляду за шкірою кукси, що містять глюкозаміну гідрохлорид (далі – Г г/х), під умовною назвою «Дермозамін», і комбінацію Г г/х з мірамістином, під умовною назвою «Глюкомістин» (Kovalevska et al., 2024; Ruban et al., 2025). Вибір АФІ ґрунтується на відомих регенераторних і трофічних властивос-

тях Г г/х, його м'яких протизапальних властивостях і високому рівні безпеки (Wysoczynski et al., 2022; Paneque et al., 2023), а також на широкому спектрі антимікробної дії мірамістину, його протизапальних і гігроскопічних властивостях, високій біосумісності та безпеці, навіть за тривалого застосування (Swingler et al., 2021). Таким чином, робоча гіпотеза полягала в тому, що Г г/х як регенерант і мірамістин як потужний антисептик за місцевого застосування здатні забезпечити відновлення гістоструктури шкіри та підвищення її стійкості до механічного впливу протеза, профілактику дерматиту та вторинних ускладнень. Проте ця гіпотеза потребує експериментальної перевірки на моделі ранового процесу. Насамперед на етапі доклінічного вивчення важливо оцінити вплив цих оригінальних засобів на регенерацію.

Мета дослідження – з'ясувати вплив оригінальних кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» на загоєння повношарової площинної рани шкіри з гістологічною характеристикою їхнього ефекту та з оцінкою впливу на низку біохімічних маркерів загального стану організму щурів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано в навчально-науковому інституті прикладної фармації НФаУ. Протокол експериментів схвалено комісією з біоетики НФаУ (протокол № 13 від 13 березня 2024 р.), він відповідає вимогам Гельсінської декларації щодо гуманного поводження із тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються для наукових цілей (2010 р.).

Використано 31 дорослого білого щура самця масою 250–300 г. Тварин утримували за температури 22–23 °C та вологості повітря 50–60%, у контрольованих умовах освітлення (співвідношення світло/темрява 12/12 год), на стандартному раціоні з вільним доступом до корму та питної води.

Ранозагоювальну дію досліджували на моделі повношарової площинної рани шкіри (Яковлева та ін., 2010). Під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг

доочеревино) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках наносили повношарову площинну (трафаретну) рану площею 100 мм². Лікування ран починали безпосередньо після виходу з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення кремів на ранову поверхню, утримуючи щурів по 1 у клітці. Тварин рандомізували на 5 груп. Щури групи 1 (n = 6) (інтактний контроль (далі – ІК) для оцінювання біохімічних показників) отримували наркоз, рану не наносили. Тваринам групи 2 (контрольна патологія (далі – КП), n = 7) моделювали рану, на яку наносили індиферентний крем – основу. У щурів групи 3 (n = 6) моделювали рану, яку лікували кремом «Дермозамін». Тваринам групи 4 (n = 6) рану лікували кремом «Глюкомістин». Креми виготовлено на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ. Склад досліджуваних зразків кремів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Склад кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин»
(г на 100 г крему)

Компонент	«Дермозамін»	«Глюкомістин»
Глюкозаміну гідрохлорид	1,0	1,0
Мірамістин	–	0,5
Гліцерин	3,0	50,0
Олія виноградних кісточок	3,0	18,5
Ксантанова камідь	0,5	–
Емульфарма 1000	8,0	–
Sisterna SP-70C	–	5,0
Диметикон 350	20,0	20,0
Натрію бензоат	–	0,5
Euxyl PE 9010	1,0	–
Вода очищена	до 100,0	4,5

Щурам групи 5 (n = 6) на рану наносили препарат порівняння «Пантестин-Дарниця» (ПАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», Україна) – гель із вмістом 5% декспантенолу (провітамін пантотенової кислоти, що у складі коензиму А бере участь у процесах біосинтезу у шкірі) та 0,5% мірамістину, що має широкий спектр антимікробної дії (Яковлева та ін., 2010; Proksch et al., 2017; Osmanov, Wise, Denning, 2019; Addor, 2021).

Лікування тривало 16 днів до візуально повного загоєння ран. Площу рани вимірювали планіметрично за допомогою поліетиленової палетки. Через 16 днів щурів декапітували під тіопенталовим наркозом. Шкіру в зоні рани вирізали, фіксували в 10% розчині формаліну, після промивання водопровідною водою та ізопропіленовою проводки заливали

в парафін. Зрізи товщиною 2–4 мкм, отримані з парафінових блоків на ротаційному напівавтоматичному мікротомі, розміщували на склі, забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікропрепарати досліджували під світловим мікроскопом «Granum» та фотографували цифровою відеокамерою «Granum DCM 310». Фотознімки обробляли на комп'ютері «Pentium 2,4 GHz» (програма «Levenhuk 310 Tour View»).

У сироватці крові визначали загальний білок, креатинін, сечовину та її залишковий азот, аланінмінотрансферазу (далі – АлАТ), аспартатамінотрансферазу (далі – АсАТ) із використанням наборів виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Розраховували коефіцієнт де Рітца (АсАТ/АлАТ).

Результати обробляли статистично з використанням програми «STATISTICA v12.0». Характер розподілу перевіряли за критерієм Шاپіро – Вілка. Через відсутність нормального розподілу груп статистичну значущість відмінностей визначали за непараметричним критерієм Краскела – Волліса з апостеріорним порівнянням за критерієм Манна – Вітні. Значущість змін усередині груп оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Для обліку результатів в альтернативній формі застосовували кутове перетворення Фішера. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$ та $Me [Q25; Q75]$.

Результати дослідження та їх обговорення.
Макроскопічна характеристика та планіметричні дослідження. Загоєння модельних повношарових площинних ран відбувалося вторинним натягом. У групі КП нагноєння (рис. 1-а, 1-б) спостерігалось в 1 щура (14,3%). У групах кремів «Дермозамін» (рис. 1-в) і «Глюкомістин» (рис. 1-г) нагноєння не було, на тлі гелю «Пантестин-Дарниця» воно мало місце в 1 випадку (16,7%).

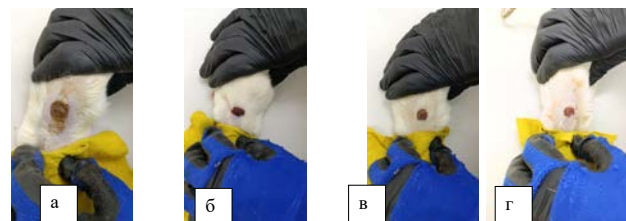


Рис. 1. Макроскопічний вигляд рани на 6-й день у щурів групи КП (а – нагноєння, б – нагноєння немає, струп, грануляції), групи крему «Дермозамін» (в – нагноєння немає, грануляції), групи крему «Глюкомістин» (г – нагноєння немає, грануляції)

Динаміку площі рани наведено в таблиці 2.

У перші дні площа збільшилася в щурів усіх груп, проте під впливом крему «Дермозамін» на 3-тю добу

вона була достовірно менше, ніж у КП. На 3–6-й дні площа рани на тлі «Дермозаміну», як і в КП, дещо збільшилася, а у групах «Глюкомістину» та «Пантестину-Дарниця» почалося її зменшення. З 8-ї доби у групах «Дермозаміну», «Глюкомістину» та «Пантестину-Дарниця» площа рани швидко скорочувалася, а у групі КП цей процес почався з 10 доби.

Мікроскопічне дослідження характеризує стан рани на 16-у добу, коли в більшості щурів під впливом обох нових кремів і препарату порівняння макроскопічно спостерігали повне загоєння рани. У групі КП повної епітелізації на цей час ще не було.

Група КП. У 100% щурів групи КП на мікропрепаратах виявлені різні за протяжністю дефекти шкіри, прикриті розшарованим струпом. Центральна ділянка дефекту не епітелізована (рис. 2).

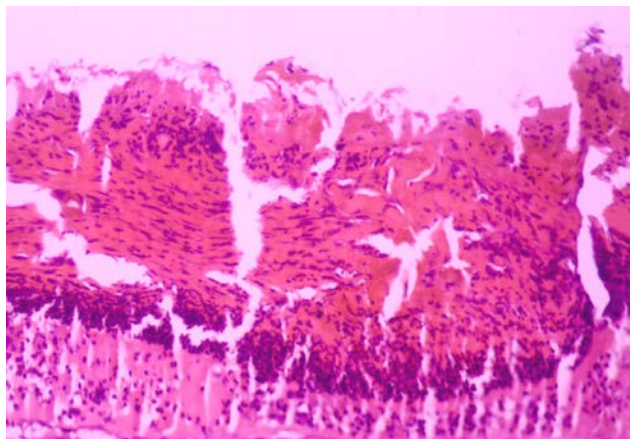


Рис. 2. Центральна ділянка ранового дефекту шкіри щура групи КП на 16-й день. Розшарований струп на поверхні. Гематоксилін-еозин. ×250

Бічні ділянки дефекту епітелізовані. Регенований епітелій здебільшого гіпертрофований, росте під струпом, у ньому відмічалася різної виразності диференціація шарів. У гіпертрофованому новоутвореному

епітеліальному пласті значна частина шипуватих епідермоцитів мала ознаки вакуольної дистрофії (рис. 3).

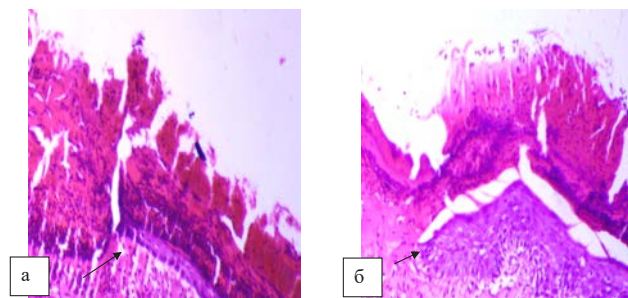


Рис. 3. Бічна ділянка ранового дефекту шкіри щурів групи КП: епітеліальний пласт (стрілка) з різною виразністю гіпертрофії, диференціювання шарів (а – менше, б – більше) під розшарованим струпом. Вакуольна дистрофія шипуватих епідермоцитів у новоутвореному епітеліальному пласті. Гематоксилін-еозин. ×200

Тканина, яка заповнила зону дефекту, мала структуру грануляційної, ступінь зрілості якої залежав від глибини розташування. У поверхневих частинах (під струпом або субепітеліально) зберігався набряк, білкове просякнення, насиченість крутлоклітинними елементами, дрібні діapedезні крововиливи (рис. 4).

У глибших зонах центральної частини (середина та дно дефекту) видні численні молоді гемокапіляри (у ділянці дна у формі вертикально орієнтованих петель), вогнищеві скупчення горизонтально скерованих фібробластів, хаотично розташовані тонкі колагенові волокна (рис. 5).

На бічних ділянках на межі зі здоровою шкірою колишній дефект на всю глибину заповнювала пухка волокниста тканина, субепітеліально багата на веретеноподібні фібробласти. На різній глибині наявні кореневі піхви волосяних фолікулів, елементи сальних залоз, що формуються. Епітеліальний пласт гіпертрофований, у ньому видно всі шари, тра-

Таблиця 2

Вплив кремів «Дермозамін» та «Глюкомістин» і препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця» на площу повношарової площинної рани шкіри в щурів у динаміці

Термін спостереження	Контрольна патологія (основа крему), n = 7			«Дермозамін», n = 6			«Глюкомістин», n = 6			«Пантестин-Дарниця», n = 6		
	M±m	Me [Q25; Q75]	Змін., %	M±m	Me [Q25; Q75]	Змін., %	M±m	Me [Q25; Q75]	Змін., %	M±m	Me [Q25; Q75]	Змін., %
1-ша доба	100	—	—	100	—	—	100	—	—	100	—	—
3-тя доба	129,9±5,9	131,0 [120,0; 140,5]*	+29,9	108,3±4,2	108,0 [101,2; 112,5]*#	+8,3	135,8±17,6	136,5 [121,5; 154,5] *	+35,8	135,0±17,3	122,0 [120,3; 129,7] *	+35,0
6-та доба	130,7±10,2	129,0 [119,5; 147,5]*	+30,7	137,5±9,6	140,5 [121,0; 154,0]*	+37,5	107,8±11,1	118,0 [101,0; 123,0]*	+7,8	101,5±16,5	91,0 [82,5; 116]*	+1,5
8-ма доба	103,4±10,9	101,0 [81,5; 121,5]*	+3,4	100,0±6,4	105,5 [95,2; 109,7]*	0	88,5±9,7	90,5 [86,0; 103,2]*	-11,5	77,7±12,9	84,0 [58,5; 97,5]*	-22,3
10-та доба	60,8±10,1	56,0 [51,0; 66,5]*	-39,1	62,7±4,3	64,5 [58,2; 70,0]*	-37,3	44,0±6,2	46,0 [43,0; 52,0]*	-56,0	46,2±12,3	45,0 [25,0; 59,7]*	-53,8
13-та доба	22,8±5,2	22,0 [16,0; 25,0]*	-77,1	16,2±1,8	15,5 [13,5; 17,5]*	-83,8	20,0±3,2	17,5 [14,2; 23,7]*	-80,0	24,2±6,8	21,0 [13; 28,3]*	-75,8
16-та доба	10,8±4,3	7,0 [6,0; 9,5]*	-89,1	10,3±1,2	9,5 [9,0; 10,7]*	-89,7	7,7±2,1	6,5 [3,8; 11,5]*	-92,3	5,8±1,5	4,0 [3,3; 7,8]*	-94,1

Примітка: статистично значущі відмінності площі щодо контрольної патології: * – $p < 0,05$; статистично значущі відмінності щодо вихідного стану (1-ша доба) усередині групи: # – $p < 0,05$ (парний критерій Вілкоксона). Тут і в таблиці 3 n – кількість тварин у групі.

пляються акантозні розростання різної виразності (рис. 6). Контракція (міграція здорової шкіри з боків на грануляційну в зоні дефекту) помірна (рис. 7).

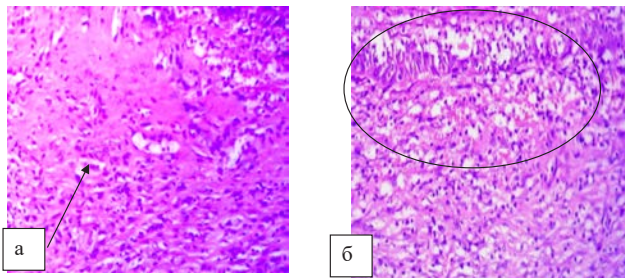


Рис. 4. Центральна ділянка ранового дефекту шкіри щура групи КП. Стан тканин поверхневої частини: а – набряк, білкове просякнення (стрілка); б – насиченість круглоклітинними елементами, дрібні діapedезні крововиливи (овал). Гематоксилін-еозин. $\times 250$

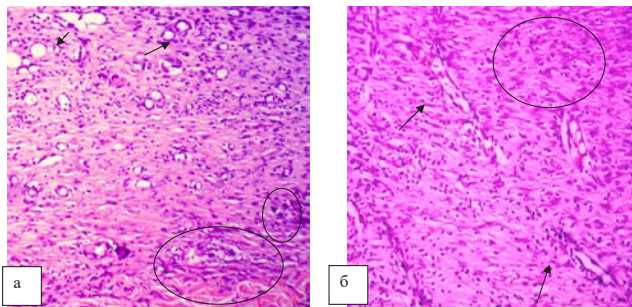


Рис. 5. Середня частина (а) і область дна (б) ранового дефекту шкіри щурів групи КП: молоді гемокапіляри (стрілки), вогнищеві скупчення горизонтально орієнтованих фіброblastів (овали); тонкі колагенові волокна. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Крем «Дермозамін». Після 16-денних аплікацій крему «Дермозамін» у більшості щурів спостерігали повну епітелізацію поверхні ранового дефекту (повністю сформований багатошаровий плоский епітелій). Відмічали гіпертрофію епітелію, ознаки вакуольної дистрофії значної частини епідермоцитів. Струп відсутній. Об'єм волокнистого рубця під епідермальним пластом тварин групи «Дермозамін» варіював.

За достатнього об'єму ділянка дефекту повністю заповнена фіброзно-рубцевою тканиною з редукцією кровоносних судин, помітним зменшенням клітинної насиченості (зокрема, фіброblastами), упорядкованим (паралельно поверхні) розташуванням колагенових волокон, зібраних у невеликі жмутки (рис. 8).

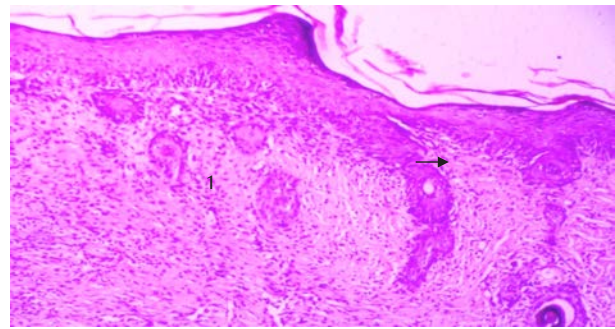


Рис. 6. Бічна ділянка ранового дефекту шкіри на межі зі здоровою шкірою в щура групи КП.

Пухка волокниста тканина з формуванням корневих піхв волосяних фолікулів (1), елементів сальних залоз (2), прикрита сформованим багатошаровим плоским потовщеним епітеліальним пластом з акантозними розростаннями (стрілка). Гематоксилін-еозин. $\times 200$

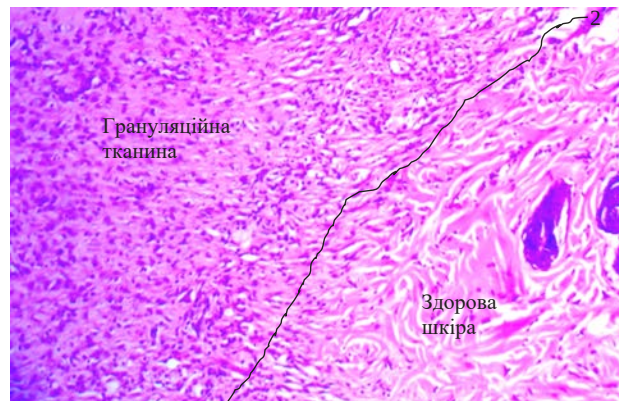


Рис. 7. Помірні прояви контракції шкіри в щура групи КП. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

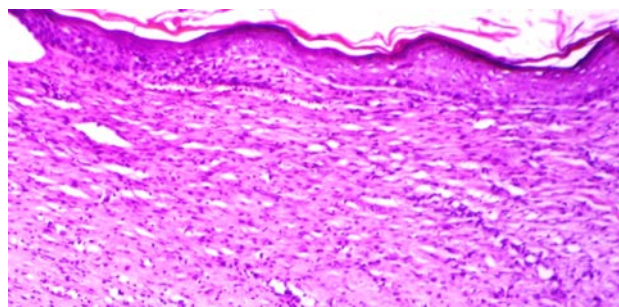


Рис. 8. Колишній рановий дефект шкіри щура на 16-й день аплікацій крему «Дермозамін». Фіброзно-рубцева тканина під гіпертрофованим епітеліальним пластом з повним диференціюванням шарів. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Іноді фіброзна тканина мала менший об'єм (переважно субепітеліально), її з обох боків «виштовхувала» здорова шкіра (рис. 9).

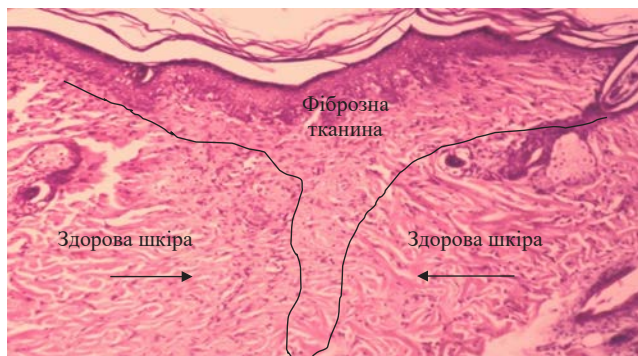


Рис. 9. Колишній рановий дефект шкіри щура групи крему «Дермозамін». Новоутворена фіброзна тканина немов би «виштовхується» здоровою шкірою (стрілки) з обох боків. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

У деяких випадках (наслідок контракції) у зоні колишнього дефекту на $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ глибини виявлено тканину з типовою архітектонікою дерми, під якою зберігалася грануляційна тканина різного ступеня зрілості (рис. 10).

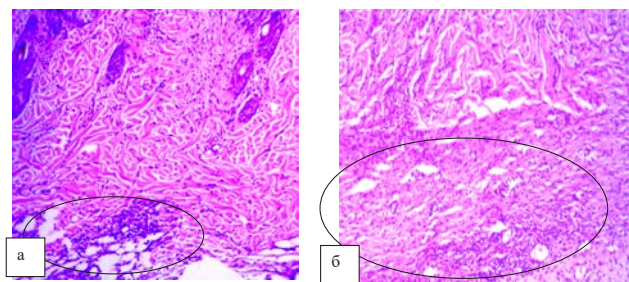


Рис. 10. Колишній рановий дефект шкіри щура групи крему «Дермозамін». Тканина з типовою архітектонікою дерми заповнює його на $\frac{2}{3}$ (а) – $\frac{1}{2}$ (б) глибини; грануляційна тканина різного ступеня зрілості (овали) під нею. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

У поодиноких випадках колишній дефект прикритий струпом, що легко відшаровувався. Новоутворена тканина, яка заповнювала дефект, значно менш зріла в усіх зонах (рис. 11). Контракція малопомітна.

В одного щура групи «Дермозаміну» (16,7%, $p < 0,01$ щодо КП) виявлено дуже дрібний незагосний дефект шкіри в поверхневій зоні. Тканина, яка заповнювала його, на бічних і донних ділянках мала більш зрілий волокнистий характер, у центрі мала ознаки васкуляризації та підвищеної клітинності.

Новоутворений епідермальний пласт потовщено, диференціювання шарів неповне (рис. 12).

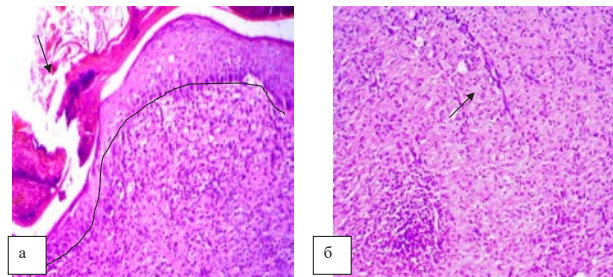


Рис. 11. Колишній рановий дефект шкіри щура групи крему «Дермозамін»: а – центральна зона: струп на поверхні гіпертрофованого епітеліального пласта з повним диференціюванням шарів, незріла грануляційна тканина субепітеліально; б – бічна зона: більш зріла грануляційна тканина (васкуляризація та початок волокноутворення). Гематоксилін-еозин. $\times 200$

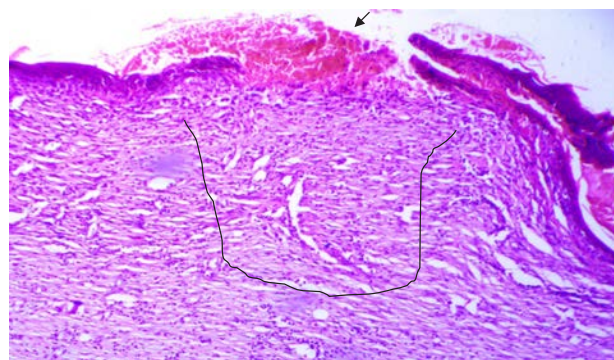


Рис. 12. Дрібний рановий дефект шкіри щура групи крему «Дермозамін». Дрібна незагосна поверхнева ділянка дефекту (стрілка), різний ступень зрілості грануляційної тканини в бічних і центральній зонах. Новоутворений епітеліальний пласт з неповним диференціюванням шарів. Гематоксилін-еозин. $\times 100$

Крем «Глюкомістин». Повне загоєння ранового дефекту виявлено в 50% щурів ($p < 0,01$ щодо КП), у деяких із них із шаруватим струпом. Епітеліальний пласт, що вкривав колишній дефект, виразно потовщений, з достатнім диференціюванням шарів, місцями з ознаками акантозу, вакуольної дистрофії частини епідермоцитів. Новоутворена тканина розташована субепітеліально, у центральній ділянці колишнього дефекту багата на клітинний вміст, досить хаотично розташовані волокна (рис. 13). Глибші ділянки новоутвореної тканини в центральній зоні ранового дефекту

мали ознаки волокноутворення з виразнішим орієнтуванням волокон, зниженням клітинного матеріалу та залишками васкуляризації (рис. 14).

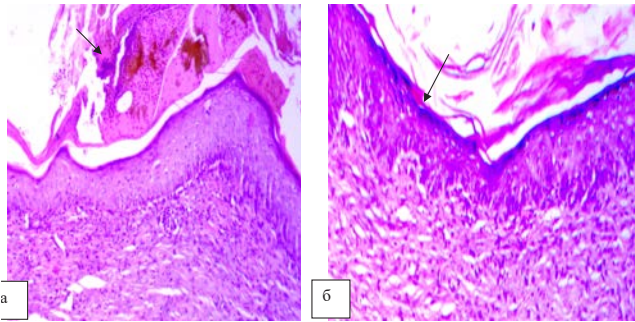


Рис. 13. Центральна частина колишнього ранового дефекту шкіри щурів на 16-й день аплікації крему «Глюкомістин». Наявність (а) чи відсутність (б) струпа. Епітеліальний пласт потовщено, субепітеліально видно новоутворену тканину, багату на клітинний вміст (а), хаотично розташовані волокна (б) (стрілки). Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Виразність контракції помірна (рис. 15).

У решти 50% тварин рановий дефект не загоївся та мав різну протяжність. У його центральних зонах під залишками фібринозно-некротичних мас в одних випадках видно демаркаційний вал, зону набряку з білковим просякненням, в інших – багатоклітинну тканину без візуальних ознак васкуляризації та волок-

ноутворення. Потовщений епітеліальний клин нарастив під ці зони. У глибше розташованих ділянках дефекту новоутворена тканина зберігала багатоклітинність, мала невиразну васкуляризацію, здебільшого хаотично розташовані волокна (рис. 16).

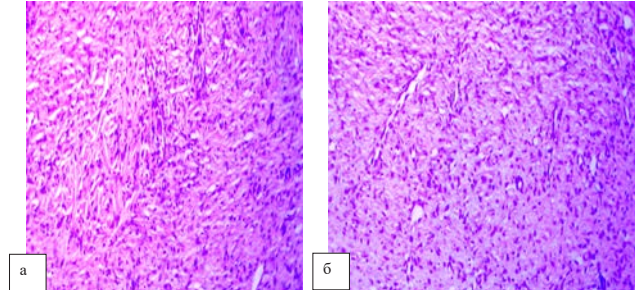


Рис. 14. Центральна частина колишнього ранового дефекту шкіри щура на 16-й день аплікації крему «Глюкомістин». Волокноутворення з більш виразним орієнтуванням волокон, зниженням клітинного матеріалу та залишками васкуляризації. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

На бічних ділянках і на дні дефекту в новоутвореній тканині виразність васкуляризації збільшена, колагенові волокна орієнтовані до поверхні, зменшена клітинна насиченість (рис. 17).

Препарат порівняння гель «Пантестин-Дарниця». У групі референс-препарату «Пантестин-Дарниця» повне загоєння ранового дефекту виявлено у 50%

Таблиця 3

Вплив кремів «Дермоземін», «Глюкомістин» і препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця» на біохімічні маркери загального стану організму в щурів із моделлю повношарової площинної рани

Показники		Інтактний контроль, n = 6	Контрольна патологія, n = 7	«Дермозамін», n = 6	«Глюкомістин», n = 6	«Пантестин-Дарниця», n = 6
Загальний білок, г/л	M $\pm$ m	70,26 $\pm$ 3,07	66,91 $\pm$ 2,30	72,13 $\pm$ 4,00	70,15 $\pm$ 2,73	72,16 $\pm$ 3,82
	Me [Q25; Q75]	73,17 [64,51; 74,25]	67,66 [63,65; 71,44]	70,30 [66,92; 74,89]	69,15 [68,29; 74,83]	73,62 [65,37; 79,59]
Креатинін, мкмоль/л	M $\pm$ m	82,22 $\pm$ 4,54	94,88 $\pm$ 4,47	95,97 $\pm$ 4,68	85,07 $\pm$ 4,94	103,06 $\pm$ 5,99*
	Me [Q25; Q75]	82,68 [75,64; 91,99]	94,41 [88,47; 101,03]	93,99 [86,75; 105,38]	85,30 [75,50; 92,41]	99,10 [96,55; 103,72]*
Сечовина, ммоль/л	M $\pm$ m	4,51 $\pm$ 0,79	3,81 $\pm$ 0,80	4,82 $\pm$ 1,07	4,74 $\pm$ 0,88	6,08 $\pm$ 1,29
	Me [Q25; Q75]	4,27 [2,80; 5,94]	3,33 [2,41; 4,99]	4,30 [3,21; 5,04]	5,12 [3,10; 6,45]	6,02 [3,99; 6,81]
Азот сечовини, ммоль/л	M $\pm$ m	2,11 $\pm$ 0,37	1,78 $\pm$ 0,37	2,25 $\pm$ 0,50	2,21 $\pm$ 0,41	2,84 $\pm$ 0,60
	Me [Q25; Q75]	2,00 [1,31; 2,77]	1,55 [1,12; 2,33]	2,01 [1,50; 2,35]	2,39 [1,45; 3,01]	2,81 [1,86; 3,18]
АлАТ, мкмоль/(год·мл)	M $\pm$ m	1,19 $\pm$ 0,09	1,61 $\pm$ 0,19*	1,39 $\pm$ 0,15	1,21 $\pm$ 0,15	2,01 $\pm$ 0,21**
	Me [Q25; Q75]	1,23 [1,01; 1,31]	1,44 [1,36; 1,57]*	1,29 [1,25; 1,41]	1,16 [0,93; 1,42]	1,85 [1,65; 2,35]**
АсАТ, мкмоль/(год·мл)	M $\pm$ m	0,74 $\pm$ 0,10	1,41 $\pm$ 0,09**	1,28 $\pm$ 0,13**	1,23 $\pm$ 0,14*	1,39 $\pm$ 0,16**
	Me [Q25; Q75]	0,67 [0,56; 0,91]	1,38 [1,31; 1,41]**	1,32 [1,10; 1,53]**	1,27 [0,98; 1,48]*	1,29 [1,28; 1,65]**
Коефіцієнт де Рітца	M $\pm$ m	0,64 $\pm$ 0,11	0,92 $\pm$ 0,09	0,97 $\pm$ 0,14	1,03 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,05
	Me [Q25; Q75]	0,53 [0,52; 0,79]	0,92 [0,89; 0,99]	0,87 [0,76; 1,20]	0,98 [0,92; 1,13]*	0,70 [0,68; 0,72]

Примітка: статистично значущі відмінності щодо інтактного контролю: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (критерій Манна – Вітні).

мікроскопічно досліджених зразків ($p < 0,01$ щодо КП). Поверхня колишнього дефекту чиста. Новоутворений епітеліальний пласт потовщений, з повним диференціюванням шарів і ознаками акантозу різної виразності.

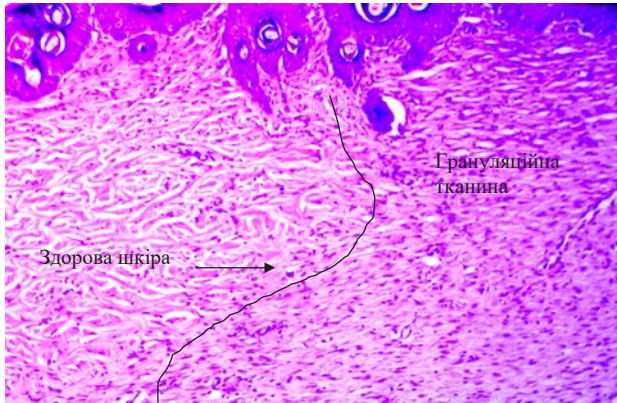


Рис. 15. Помірна виразність контракції шкіри на 16-й день аплікацій крему «Глюкомістин». Гематоксилін-еозин. $\times 200$

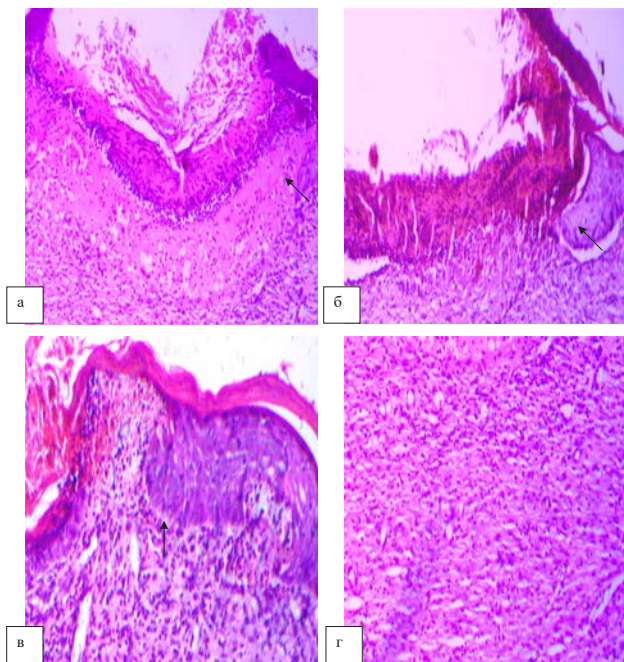


Рис. 16. Стан тканин поверхневої (а – в) та глибше розташованої (г) зони центральної частини ранового дефекту шкіри щурів на 16-й день аплікації крему «Глюкомістин». Під залишками фібринозно-некротичних мас видно: демаркаційний вал, зону набряку з білковим просякненням (а); багатоклітинну тканину без візуальних ознак васкуляризації та волокноутворення. Епітеліальний пласт потовщено, наростає в напрямку під ці зони (б – в); багатоклітинність, невиразна васкуляризація, здебільшого хаотично розташовані волокна в новоутвореній тканині (г). Гематоксилін-еозин. а – $\times 100$, б, в – $\times 200$, г – $\times 250$

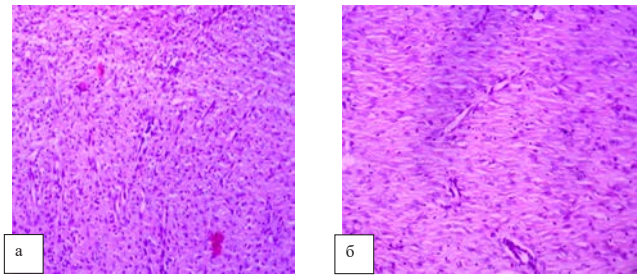


Рис. 17. Стан тканин бічної (а) та донної (б) частин ранового дефекту шкіри щурів групи крему «Глюкомістин». Збільшення васкуляризації (а); більш виразне волокноутворення, колагенові волокна орієнтовані до поверхні. Зменшення клітинної насиченості (б). Гематоксилін-еозин. а – $\times 100$, б – $\times 200$

Вакуольна дистрофія епідермоцитів на тлі дії препарату «Пантестин-Дарниця» невиразна. Колишній дефект заповнений досить зрілим волокнистим рубцем як у центральній, так і в бічних зонах (рис. 18). Контракція помірна.

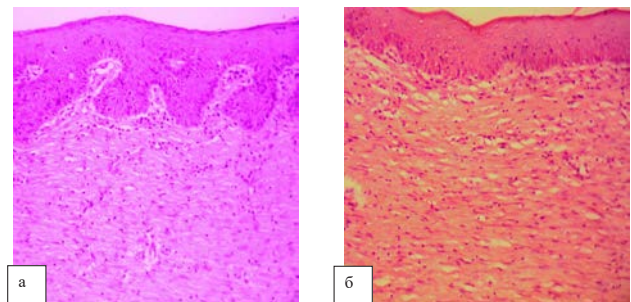


Рис. 18. Колишній рановий дефект шкіри щура на 16-й день аплікації мазю «Пантестин-Дарниця». Волокнистий рубець покритий потовщеним епідермісом з різними за виразністю ознаками акантозу. Зрілість волокнистої тканини однакова в центральній (а) і бічній (б) зонах колишнього дефекту. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

У решти 50% тварин рановий дефект ще повністю не загоївся, але протяжність його невелика. Поверхня дефекту прикрита розтрісканими залишками фібринозно-некротичних мас. Під ними видно зруйнований демаркаційний вал, до якого прилягає грануляційна тканина. Остання в центральній зоні васкуляризована та багатоклітинна в поверхневих шарах, у ділянці дна та в бічних ділянках – з виразним волокноутворенням. Потовщений епітеліальний клин з неповним диференціюванням шарів з боків наповзав на грануляції під залишки фіброзно-некротичних мас (рис. 19).

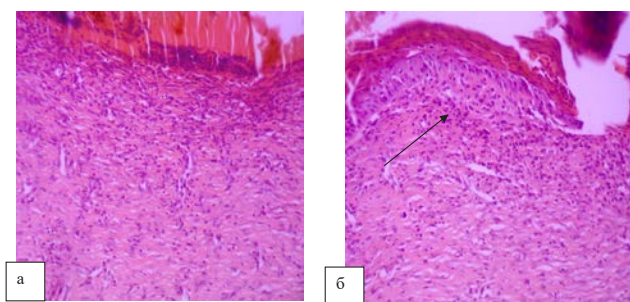


Рис. 19. Центральна (а) та бічна (б) зони ранового дефекту шкіри щура на 16-й день аплікацій гелю «Пантестин-Дарниця». а – розтріскані залишки фібринозно-некротичних мас на поверхні, зруйнований демаркаційний вал під ними. Прилегла грануляційна тканина виразно васкуляризована та багатоклітинна в поверхневих шарах, з виразним волокноутворенням у ділянці дна; б – епітеліальний потовщений клин з неповним диференціюванням шарів наповзає на поверхню грануляцій під залишки фіброзно-некротичних мас. Рубець має волокнистий вигляд. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Отже, обидва досліджені креми за впливом на морфологічні ознаки процесу загоєння ран не поступалися референс-препарату гелю «Пантестин-Дарниця», а крем «Дермозамін» перевершував його.

Результати біохімічних досліджень наведено в таблиці 3. Достовірних міжгрупових відмінностей рівня білка в сироватці крові не виявлено. У щурів групи «Пантестину-Дарниця» відмічено помірне (на 26% щодо ІК), але статистично значуще збільшення вмісту креатиніну ($p < 0,05$). Показники більшості тварин наближалися до верхньої межі фізіологічної норми й лише в одного щура зі значенням 130,85 мкмоль/л вона була перевищена. Проте навіть таке невиразне збільшення може свідчити про незначне порушення видільної функції нирок, що потребує окремого дослідження. Вміст сечовини й азоту сечовини у тварин цієї групи збільшився тенденційно на 34% щодо ІК, що узгоджується з гіперкреатинінемією. В інших групах достовірних відмінностей концентрації сироваткового креатиніну, сечовини й азоту сечовини не було.

У щурів групи КП мало місце збільшення АЛАТ у середньому на 35% щодо ІК ($p < 0,05$). На тлі «Дермозаміну» та «Глюкомістину» значущих змін не спостерігалось, але у групі «Пантестин-Дарниця» зростання АЛАТ дорівнювало в середньому 69% ($p < 0,01$). Зазначені зміни у двох групах вказують на підвищений цитоліз гепатоцитів.

Привертає увагу збільшення АсАТ, що було статистично значущим у всіх групах тварин з модельною ранною, особливо у групах КП та «Пантестин-Дарниця» (майже вдвічі проти ІК). Коефіцієнт де Рітиса (співвідношення АсАТ/АЛАТ) зростав у всіх групах тварин із модельними ранами, що досягло рівня статистичної значущості у групі «Глюкомістину». Причина та клінічне значення цього феномену (Shaikh et al., 2024) за ранового процесу потребує з'ясування.

Обговорення. Як видно з результатів, загоєння ран у щурів групи КП відбувалося досить повільно, характеризувалося відносно низкою проліферативною активністю епітелію і сполучної тканини, що призводило до затримки дозрівання грануляційної тканини, наявності незагоєних дефектів у 100% тварин на день виведення з експерименту.

Сприятливий вплив Г г/х на загоєння ран за системної дії (пероральне застосування) виявлено ще 30 років тому (McCarty, 1996). У подальших дослідженнях показано, що за системного введення Г г/х значно поліпшує гістоструктуру шкіри за гострої холодової травми на тваринних моделях відмороження (Bondarev et al., 2019) та гострого загального охолодження організму. Зокрема, Г г/х зменшує дистрофічні зміни в епідермісі, дермі та нервових волокнах, ішемічні порушення мікрогемодинаміки, сприятливо впливає на еритро- та лейкоцитоз, мікротромбози, периваскулярний набряк, ендотеліальну дисфункцію (Voloshchuk et al., 2023).

Механізм ранозагоювальної дії глюкозаміну складний. У ньому бере участь посилене утворення гіалуронової кислоти, що стимулює міграцію та мітоз мезенхімальних і епітеліальних клітин (Bissett, 2006). Загоєнню ран може сприяти протизапальна активність глюкозаміну внаслідок інгібування ядерного фактора NF- κ B, що контролює транскрипцію прозапальних генів та синтез цитокінів, хемокинів і молекул адгезії, а також зниження індукованого інтерлейкіном-1 β синтезу й експресії ЦОГ-2 з подальшим інгібуванням синтезу простагландинів E_2 , модуляція активності колагенази та відновлення порушеного метаболізму глікозаміногліканів (Largo et al., 2003; Gouze et al., 2006; Kantor et al., 2012). Для загоєння ран та підтримання нормального функціонального стану шкіри важливі також антиоксидантні властивості Г г/х. Він нейтралізує супероксид-аніон, гідроксильні радикали, посилює N-ацетилглюкозамінування в ендотелії мікросудин шкіри, контролює утворення активних форм кисню та експресію фактора-2, пов'язаного з ядерним еритроїдним фактором (Xing et al., 2006; Fernández-Rojas et al., 2023).

Антиоксидантні властивості Г г/х підтверджено на моделі локальної холодової травми (Бондарев, 2018).

Для впливу на рановий процес може бути корисним знеболювальний ефект Г г/х, пов'язаний із пригніченням індукованих брадикініном ноцицептивних реакцій (Kaída et al., 2013). Анальгетичний ефект також може мати велике значення за ампутації, що потребує спеціального дослідження.

Репаративна активність препарату порівняння «Пантестин-Дарниця» цілком закономірна. Рано-загоювальна дія декспантенолу добре відома вже понад 70 років. Зокрема, декспантенол збільшує рухливість молекулярних компонентів рогового шару, важливих для бар'єрної функції, і модулює експресію генів, що беруть участь у загоєнні ран (Proksch et al., 2017). Антисептик мірамистин забезпечує місцеву антимікробну дію, хоча захист рани від нагноєння спостерігався не в усіх випадках застосування гелю «Пантестин-Дарниця».

Креми «Дермозамін» і «Глюкомістин» запобігали нагноєнню рани, прискорювали швидкість відторгнення струпа, формування багат шарового плаского епітелію з верифікацією всіх його шарів на пошкоджених ділянках шкіри, що сприяло повному закриттю поверхні дефекту в більшості тварин на тлі «Дермозаміну» та в 50% тварин на тлі «Глюкомістину». Під впливом обох кремів прискорювалась швидкість дозрівання грануляційної тканини, більш виразне було диференціювання її у фіброзну тканину. На тлі апікацій «Дермозаміну» виразно активували процеси контракції шкіри. Препарат порівняння «Пантестин-Дарниця», попри наявність мірамистину, не забезпечив 100% захист рани від нагноєння, а також сприяв статистично значущому підвищенню вмісту креатиніну у крові, підвищенню активності АлАТ. У тварин групи КП та на тлі застосування всіх досліджуваних засобів достовірно збільшувалася активність АсАТ, а також зростав коефіцієнт де Рітиса, що досягло статистичної значущості у групі «Глюкомістину».

Підсумовуючи результати дослідження, варто зазначити, що відомі натеper переваги нових кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» перед препаратом порівняння гелем «Пантестин-Дарниця» полягають у повному захисті модельної рани від нагноєння, відсутності несприятливих системних впливів – гіперкреатиніємії, підвищення рівня АлАТ, що вказують на погіршення функцій нирок і печінки. Завданням наступних етапів роботи буде з'ясування тонких механізмів локального та системного впливу цих засобів, зокрема на баланс анаболічних і катаболічних процесів, на збудників ранової інфекції, медіа-

тори запального процесу, фібробласти, новоутворений колаген, функціональний стан імунної системи, нирок, печінки й інших внутрішніх органів, ендогенну інтоксикацію тощо.

Отже, результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування оригінальних кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» для прискорення та поліпшення якості загоєння шкірних ран. Для лікування ран без очевидних ознак інфікування, нагноєння можна рекомендувати насамперед крем «Дермозамін», що містить Г г/х та не поступається і навіть перевершує референс-препарат «Пантестин-Дарниця» за відсутністю нагноєнь протягом 16-денного періоду загоєння вторинним натягом, за впливом на гістоструктуру колишнього ранового дефекту та за критеріями відсутності підвищення вмісту креатиніну й активності АлАТ у крові.

Безумовно, це дослідження має певні обмеження. Зокрема, потребує з'ясування вплив кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» на специфічні маркери запалення та регенерації шкіри, на збудників ранової інфекції. Цим аспектам будуть присвячені наступні дослідження.

Висновки. 1. На моделі повношарової площинної рани в щурів оригінальні креми «Дермозамін», що містить глюкозаміну гідрохлорид (1%), і «Глюкомістин», що містить глюкозаміну гідрохлорид (1%) і мірамистин (0,5%), чинять виразний ранозагоювальний ефект.

2. Макроскопічно протягом 16 днів спостереження нагноєння спостерігалось в 14,3% тварин групи контрольної патології (отримували апікації основи крему) та в 16,7% щурів групи препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця», що містить декспантенол і мірамистин. На тлі дії кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» нагноєння не спостерігалось. Достовірне зменшення площі рани щодо контрольної патології на тлі впливу «Дермозаміну» спостерігалось на 3-тю добу. Значне зменшення площі рани під впливом кремів «Дермозамін» і «Глюкомістин» почалося з 8-ї доби проти 10-ї доби у групі контрольної патології.

3. У 100% щурів групи контрольної патології на поверхні колишнього дефекту через 16 днів спостерігався струп без епітелізації в центральній ділянці; епітелізація мала місце лише в бічних ділянках; у грануляційній тканині помітний набряк, білкове просякнення, діapedезні крововиливи, колагенові волокна розташовані неупорядковано. У групі крему «Дермозамін» дрібний незагоєний дефект мав місце в 1 тварини (16,7%, $p < 0,01$ щодо контрольної патології), у групах крему «Глюкомістин»

і гелю «Пантестин-Дарниця» – у 50% тварин ($p < 0,01$ щодо контрольної патології).

4. Мікроскопічно найкращий стан колишнього ранового дефекту забезпечив крем «Дермозамін»: у 83,3% щурів на поверхні формувався багат шаровий плаский епітелій, об'єм дефекту заповнювала грануляційна тканина різного ступеня зрілості, в окремих випадках спостерігалася контракція; колагенові волокна розташовувалися здебільшого впорядковано; формувалися кореневі піхви волосяних фолікулів та сальні залози. У групах крему «Глюкомістин» та гелю «Пантестин-Дарниця» у 50% центральна зона дефекту залишалася неепітелізованою, під залишками фібринозно-некротичних мас на поверхні дефекту наявні демаркаційний вал, зона набряку з білковим просякненням або багатоклітинна тканина без ознак васкуляризації та волокноутворення. У групі гелю «Пантестин-Дарниця» у щурів із відсутністю епітелізації центральної

зони під демаркаційним валом грануляційна тканина в центральній зоні виразно васкуляризована та багатоклітинна в поверхневих шарах, у ділянці дна та в бічних ділянках – з виразним волокноутворенням.

5. У щурів групи гелю «Пантестин-Дарниця» наприкінці 16-денного перебігу ранового процесу спостерігалася гіперкреатиніємія, а також, як і у групі контрольної патології, збільшення активності АЛАТ. Це вказувало на порушення видільної функції нирок і посилений цитоліз гепатоцитів. У всіх групах тварин з моделлю рани мало місце підвищення активності АсАТ, а у групі крему «Глюкомістин» також достовірно підвищення коефіцієнта де Рітиса.

6. Результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування насамперед крему «Дермозамін», що містить глюкозаміну гідрохлорид, для лікування повношарових шкірних ран без ознак інфікування та нагноєння.

ЛІТЕРАТУРА

- Addor F. A. S. et al. Efficacy and safety of topical dexpanthenol-containing spray and cream in the recovery of the skin integrity compared with petroleum jelly after dermatologic aesthetic procedures. *Cosmetics*. 2021. Vol. 8 (3). P. 87. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030087>.
- Association between use of specialty dietary supplements and c-reactive protein concentrations / E. D. Kantor et al. *American journal of epidemiology*. 2012. Vol. 176 (11). P. 1002–1013. <https://doi.org/10.1093/aje/kws186>.
- Bissett D. L. Glucosamine: an ingredient with skin and other benefits. *Journal of cosmetic dermatology*. 2006. Vol. 5 (4). P. 309–315. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00277.x>.
- Bochkova N., Petsenko N., Satanovska C. Peculiarities of physical rehabilitation of military personnel with lower limb amputation. *Scientific Journal of National Pedagogical Dragomanov University. Series 15. Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports)*. 2024. 3K (176). P. 127–131. [https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k\(176\).27](https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k(176).27).
- Bondarev E. V., et al. Morphological changes in the skin of rats under the influence of glucosamine hydrochloride, “Glucosamine-C BHFZ” and acetyl salyl acid in the conditions of acute local cold injury. *Ukrayins'kij biofarmaceutičnij žurnal*. 2019. Vol. 1 (58). P. 22–29. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.202>.
- Бондарев Є. В. Фригопротекторні та антиоксидантні властивості препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти в умовах гострої локальної холодової травми. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. 1. С. 18–24.
- Експериментальне дослідження репаративної та протизапальної активності мазі «Філетол» / Л. В. Яковлева та ін. *Вісник фармації*. 2010. Вип. 1. С. 59–61. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/742> (дата звернення: 16.08.2025).
- Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta / J.-N. Gouze et al. *Arthritis research & therapy*. 2006. Vol. 8 (6). P. 173. <https://doi.org/10.1186/ar2082>.
- Fernández-Rojas B., et al. Antioxidant activity of glucosamine and its effects on ROS production, Nrf2, and O-GlcNAc expression in HMEC-1 cells. *Current research in toxicology*. 2023. P. 100128. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2023.100128>.
- Glucosamine inhibits IL-1β-induced NFκB activation in human osteoarthritic chondrocytes / R. Largo et al. *Osteoarthritis and cartilage*. 2003. Vol. 11 (4). P. 290–298. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00028-1).
- Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation / C. L. McDonald et al. *Prosthetics and orthotics international*. 2020. P. 030936462097225. <https://doi.org/10.1177/0309364620972258>.
- Kaida K., et al. Effects of glucosamine on tooth pulpal nociceptive responses in the rat. *Journal of dental sciences*. 2013. Vol. 8 (1). P. 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2012.09.022>.
- McCarty M. F. Glucosamine for wound healing. *Medical hypotheses*. 1996. Vol. 47 (4). P. 273–275. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(96\)90066-3](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(96)90066-3).
- Navigating disease management: a comprehensive review of the de Ritis ratio in clinical medicine / S. M. Shaikh et al. *Cureus*. 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.64447>.
- Osmanov A., Wise A., Denning D. W. In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi. *Journal of medical microbiology*. 2019. Vol. 68 (7). P. 1047–1052. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001007>.
- Pancevski B. In Ukraine, amputations already evoke scale of world war I. *The Wall Street Journal*. URL: <https://www.wsj.com/world/europe/in-ukraine-a-surge-in-amputations-reveals-the-human-cost-of-russias-war-d0bca320> (дата звернення: 16.08.2025).
- Proksch E., et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of dermatological treatment*. 2017. Vol. 28 (8). P. 766–773. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>.

Research on structural and mechanical properties with different types of thickeners / O. Ruban et al. Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations 2025 : The International conference, Kaunas, 10 April 2025. Kaunas, 2025. P. 68.

Rudenko Y., Assonov D. Psychological consequences of limb amputation: literature review. Psychosomatic medicine and general practice. 2023. Vol. 8 (3). <https://doi.org/10.26766/pmmp.v8i3.443>.

Selection of the base for a topical pharmaceutical form for stump care after prosthetic fitting / I. Kovalevska et al. ScienceRise: pharmaceutical science. 2024. Vol. 5 (51). P. 71–77. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313142>.

Voloshchuk N., Yukhymchuk A., Shtrygol S. Морфологічні зміни шкіри самців та самок щурів за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. Morphologia. 2023. Vol. 17 (4). P. 6–13. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.4.6-13>.

Xing R., et al. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. Bioorganic & medicinal chemistry. 2006. Vol. 14 (6). P. 1706–1709. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.018>.

Wysoczynski M., Stephan J., Uchida S. Glucosamine regulates macrophage function in heart failure. Clinical and translational medicine. 2022. Vol. 12 (4). <https://doi.org/10.1002/ctm2.819>.

The hexosamine biosynthesis pathway: regulation and function / A. Paneque et al. Genes. 2023. Vol. 14 (4). P. 933. <https://doi.org/10.3390/genes14040933>.

The mould war: developing an armamentarium against fungal pathogens utilising thymoquinone, ocimene, and miramistin within bacterial cellulose matrices / S. Swingler et al. Materials. 2021. Vol. 14 (10). P. 2654. <https://doi.org/10.3390/ma14102654>.

REFERENCES

Addor, F.A.S., de Souza, M.C., Trapp, S., Peltier, E., & Canosa, J.M. (2021). Efficacy and safety of topical dexpanthenol-containing spray and cream in the recovery of the skin integrity compared with petroleum jelly after dermatologic aesthetic procedures. *Cosmetics*, 8 (3), 87. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030087>.

Bissett, D.L. (2006). Glucosamine: An ingredient with skin and other benefits. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 5 (4), 309–315. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00277.x>.

Bochkova, N., Petsenko, N., & Satanovska, C. (2024). Peculiarities of physical rehabilitation of military personnel with lower limb amputation. *Scientific Journal of National Pedagogical Dragomanov University. Series 15. Scientific and Pedagogical Problems of Physical Culture (Physical Culture and Sports)*, (3K (176)), 127–131. [https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k\(176\).27](https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k(176).27).

Bondarev, E.V. (2018). Frigoprotectors and antioxidant properties of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations under acute local cold injury. *Ukrainskyi Biofarmatsevtichnyi Zhurnal*, (1), 18–24. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.20> [in Ukrainian].

Bondarev, E.V., Shtrygol, S.Y., Synytsia, V.A., Savenko, P.V., & Belyaeva, S.V. (2019). Morphological changes in the skin of rats under the influence of glucosamine hydrochloride, “Glucosamine-C BHFZ” and acetyl salicylic acid in the conditions of acute local cold injury. *Ukrainskyi Biofarmatsevtichnyi Zhurnal*, (1 (58)), 22–29. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.202>.

Fernández-Rojas, B., Gómez-Sierra, T., Medina-Campos, O.N., Hernández-Juárez, J., Hernández-Cruz, P.A., Gallegos-Velasco, I. B., Pérez-Cervera, Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2023). Antioxidant activity of glucosamine and its effects on ROS production, Nrf2, and O-GlcNAc expression in HMEC-1 cells. *Current Research in Toxicology*, 100128. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2023.100128>.

Gouze, J.-N., Gouze, E., Popp, M.P., Bush, M.L., Dacanay, E.A., Kay, J.D., Levings, P.P., Patel, K.R., Saran, J.-P.S., Watson, R.S., & Ghivizzani, S.C. (2006). Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1β. *Arthritis Research & Therapy*, 8 (6), 173. <https://doi.org/10.1186/ar2082>.

Kaida, K., Yamashita, H., Toda, K., & Hayashi, Y. (2013). Effects of glucosamine on tooth pulpal nociceptive responses in the rat. *Journal of Dental Sciences*, 8 (1), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2012.09.022>.

Kantor, E.D., Lampe, J.W., Vaughan, T.L., Peters, U., Rehm, C.D., & White, E. (2012). Association between use of specialty dietary supplements and c-reactive protein concentrations. *American Journal of Epidemiology*, 176 (11), 1002–1013. <https://doi.org/10.1093/aje/kws186>.

Kovalevska, I., Slipchenko, H., Maslii, Y., Herbina, N., Ruban, O., & Ivaniuk, O. (2024). Selection of the base for a topical pharmaceutical form for stump care after prosthetic fitting. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51)), 71–77. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313142>.

Largo, R., Alvarez-Soria, M.A., Diez-Ortego, I., Calvo, E., Sánchez-Pernaute, O., Egido, J., & Herrero-Baumont, G. (2003). Glucosamine inhibits IL-1β-induced NFκB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11 (4), 290–298. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00028-1).

McCarty, M.F. (1996). Glucosamine for wound healing. *Medical Hypotheses*, 47 (4), 273–275. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(96\)90066-3](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(96)90066-3).

McDonald, C.L., Westcott-McCoy, S., Weaver, M.R., Haagsma, J., & Kartin, D. (2020). Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation. *Prosthetics and Orthotics International*, 030936462097225. <https://doi.org/10.1177/0309364620972258>.

Osmanov, A., Wise, A., & Denning, D.W. (2019). In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi. *Journal of Medical Microbiology*, 68 (7), 1047–1052. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001007>.

Pancevski, B. (2023, April 1). In Ukraine, amputations already evoke scale of world war I. *The Wall Street Journal*. Retrieved from: <https://www.wsj.com/world/europe/in-ukraine-a-surge-in-amputations-reveals-the-human-cost-of-russias-war-d0bca320> (accessed: 16 August 2025).

Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., & Boudon, S. (2017). Topical use of dexpanthenol: A 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 28 (8), 766–773. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>.

Ruban, O., Kovalevska, I., Slipchenko, H., Herbina, N., Maslii, Y., Orlovska, O., & Shtrygol', S. (2025). Research on structural and mechanical properties with different types of thickeners. In *Contemporary pharmacy: Issues, challenges and expectations 2025* (p. 68). Lithuanian University of Health Sciences.

Rudenko, Y., & Assonov, D. (2023). Psychological consequences of limb amputation: Literature review. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 8(3). <https://doi.org/10.26766/pmcp.v8i3.443>.

Paneque, A. et al. (2023). The hexosamine biosynthesis pathway: regulation and function. *Genes*, 14(4), 933. <https://doi.org/10.3390/genes14040933>

Swingler, S. et al. (2021). The mould war: developing an armamentarium against fungal pathogens utilising thymoquinone, ocimene, and miramistin within bacterial cellulose matrices. *Materials*, 14 (10), 2654. <https://doi.org/10.3390/ma14102654>.

Voloshchuk, N., Yukhymchuk, A., & Shtrygol, S. (2023). Morfolohichni zminy shkyry samtsiv ta samok shchuriv za hostroi kholodovoi travmy ta korektsii hlukozaminu hidrohlorydom [Morphological changes of male and female rat skin under acute cold injury and correction with glucosamine hydrochloride]. *Morphologia*, 17 (4), 6–13. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.4.6-13> [in Ukrainian].

Wysoczynski, M., Stephan, J., & Uchida, S. (2022). Glucosamine regulates macrophage function in heart failure. *Clinical and translational medicine*, 12 (4). <https://doi.org/10.1002/ctm2.819>.

Xing, R., Liu, S., Guo, Z., Yu, H., Li, C., Ji, X., Feng, J., & Li, P. (2006). The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (6), 1706–1709. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.018>.

Yakovlieva, L.V., & others (2010). Eksperymentalne doslidzhennia reparatyvnoi ta protyzapalnoi aktyvnosti mazi "Filetol" [Experimental study of reparative and anti-inflammatory activity of "Filetol" ointment]. *Visnyk Farmatsii*, (1), 59–61. Retrieved from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/742> (accessed: 16 August 2025) [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 26.08.2025

Стаття прийнята до друку 03.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Подяка. Автори висловлюють щирю вдячність захисникам України, завдяки яким стало можливим виконання цього дослідження.

Фінансування. Дослідження виконано в рамках теми «Розроблення м'яких лікарських засобів для поліпшення функціонального стану кукси при протезуванні», що фінансується з державного бюджету України (№ держреєстрації 0124U001991, наказ МОЗ України № 82 від 16 січня 2024 р.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Штриголь С.Ю. – концепція та дизайн дослідження, збір і аналіз літератури, написання тексту, супервізія, редагування;

Гуторка М.О. – збір матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту;

Мекленбурцев О.Д. – збір матеріалу, написання тексту;

Кирилов Д.К. – збір матеріалу;

Лар'яновська Ю.Б. – гістологічне дослідження, написання тексту;

Сліпченко Г.Д. – виготовлення кремів, написання тексту;

Рубан О.А. – концепція та дизайн дослідження, редагування.

Електронна адреса для листування з авторами:

galinaslipchenko@ukr.net

UDC 615.322:615.035

Ra'no ABDULLAEVA

Postgraduate Student at the Department of Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Aybeka Street, 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015 (ranoabdullaeva1990@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9286-5970

SCOPUS: 59721059500

Nodira FARMANOVA

Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Aybeka Street, 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015 (farmanovan70@mail.ru)

ORCID: 0000-0002-0250-3379

SCOPUS: 57214590095

Viktoriia KYSLYCHENKO

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Valentynivska Street, 4, Kharkiv, Ukraine, 61168 (cncvc55@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0851-209X

SCOPUS: 43061253900

Olena IOSYPENKO

Doctor of Philosophy, Leading Specialist at the Scientific and Methodological Laboratory for Pharmaceutical Education, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (josya2005@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1613-2828

SCOPUS: 57214692875

To cite this article: Abdullaeva R., Farmanova N., Kyslychenko V., Iosypenko O. (2025). Doslidzhennia hostroi, pidhostroi toksychnosti ta kumulyativnykh vlastyvostei *Bidens frondosa* L., vyroshchenoi v Uzbekystani [The study of acute, subacute toxicity and cumulative properties of *Bidens frondosa* L., harvested in Uzbekistan]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 180–189, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-180>

THE STUDY OF ACUTE, SUBACUTE TOXICITY AND CUMULATIVE PROPERTIES OF *BIDENS FRONDOSA* L., HARVESTED IN UZBEKISTAN

Actuality. In the modern world, herbal medicines are used for the prevention and treatment of various diseases, along with a wide range of synthetic medicines. Currently, high quality standards are applied to all stages of the creation of pharmacological products, from research and development to implementation and production. Special attention is paid to ensuring the reliability of preclinical trials and ensuring the safety of new drugs.

Bidens tripartita L. is a popular medicinal plant included in the State Register of Medicines of the Republic of Uzbekistan. However, due to the reduction of the natural habitats of the plant, the processing enterprises of the Republic began to experience a significant need for raw materials of this species, which is not yet cultivated in Uzbekistan. Due to the decrease in the area of growth, traditionally used in medical practice of the species of *Bidens tripartita* L., it was advisable to conduct a comprehensive pharmacognostic study of the *Bidens frondosa* L. species endemic to the Republic of Uzbekistan, which has significant reserves of medicinal plant raw materials.

The aim. The objective of the research was to conducting pharmacological studies of acute and subacute toxicity and cumulative properties of *Bidens frondosa* L., harvested in Uzbekistan.

Material and methods. The experiment was carried out according to the recommendations for conducting preclinical studies of medicines. Acute toxicity was studied in white mongrel mice, with a single injection of the test sample with the determination of LD_{50} and toxicity class. Experiments to study subacute (subchronic) toxicity were carried out on 80 rats (40 males and 40 females) of the same age and body weight 170–200 g. The animals were kept in vivarium conditions with a standard diet (free access to water and feed), temperature and light conditions. All manipulations with animals were performed at the same time of day in the morning, taking into account the chronobiological dependence of most physiological processes in the body. The registration of biochemical blood parameters was carried out using standard reagent kits on a HumaLuzerPrimus 602828 biochemical analyzer, Germany.

An experiment to study the cumulative properties of the medicinal plant *Bidens frondosa* L., was carried out according to the method of Lim R. et al. on 10 white mice weighing 20–22 g.

Research results. As a result of the study of acute toxicity, it was found that the herb of the *Bidens frondosa* L., does not cause violations of the functional state of the main organs and systems of the body, and also does not have a general toxic effect at the studied

doses and routes of administration. The data obtained from the study of subacute toxicity showed that after stopping the administration of herbal infusion of the *Bidens frondosa* L., death of rats was not observed in any of the groups. The observed changes in the clinical manifestations and behavioral reactions of mice during the experiment were reversible, and the animals were physiologically fully restored. No animal deaths were observed during the experiment.

Conclusion. According to the classification of toxicity of substances, aboveground part of *Bidens frondosa* L., refers to practically non-toxic. In the study of subacute toxicity, the medicinal plant *Bidens frondosa* L., does not cause violations of the functional state of the main organs and systems of the body. It does not have a general toxic effect at the studied doses and routes of administration. The medicinal plant *Bidens frondosa* L., does not have cumulative properties.

Key words: *Bidens frondosa* L., aboveground part (herb), infusion, acute and subacute toxicity, cumulative properties.

Ра'но АБДУЛЛАЄВА

аспірант кафедри фармакогнозії, Ташкентський фармацевтичний інститут, вул. Айбека, 45, м. Ташкент, Республіка Узбекистан, 100015 (ranoabdullaeva1990@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9286-5970

SCOPUS: 59721059500

Нодіра ФАРМАНОВА

доктор хімічних наук, професор, завідувачка кафедри фармакогнозії, Ташкентський фармацевтичний інститут, вул. Айбека, 45, м. Ташкент, Республіка Узбекистан, 100015 (farmanovan70@mail.ru)

ORCID: 0000-0002-0250-3379

SCOPUS: 57214590095

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна, 61168 (cncvc55@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0851-209X

SCOPUS: 43061253900

Олена ІОСИПЕНКО

доктор філософії, провідний фахівець Науково-методичної лабораторії з питань фармацевтичної освіти, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, Харків, Україна, 61002 (josya2005@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1613-2828

SCOPUS: 57214692875

Бібліографічний опис статті: Абдуллаєва Р., Фарманова Н., Кисличенко В., Іосипенко О. (2025). Дослідження гострої, підгострої токсичності та кумулятивних властивостей *Bidens frondosa* L., вирощеної в Узбекистані. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 180–189, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-180>

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ, ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *BIDENS FRONDOSA* L., ВИРОЩЕНОЇ В УЗБЕКИСТАНІ

Актуальність. У сучасному світі рослинні ліки використовуються для профілактики та лікування різних захворювань, поряд із широким спектром синтетичних ліків. Натепер високі стандарти якості застосовуються на всіх етапах створення фармакологічних продуктів, від досліджень і розробок до впровадження та виробництва. Особлива увага приділяється забезпеченню надійності доклінічних випробувань та гарантуванню безпеки нових ліків.

Bidens tripartita L. – популярна лікарська рослина, включена до Державного реєстру лікарських засобів Республіки Узбекистан. Однак через скорочення природних ареалів рослини переробні підприємства Республіки почали відчувати значну потребу в сировині цього виду, яка не культивується в Узбекистані. Через зменшення площі зростання виду *Bidens tripartita* L. було доцільно провести комплексне фармакогностичне дослідження виду череда листяна (*Bidens frondosa* L.) ендемічного для Республіки Узбекистан, що має значну сировинну базу.

Мета дослідження – вивчення гострої, підгострої токсичності та кумулятивних властивостей *Bidens frondosa* L., вирощеної в Узбекистані.

Матеріал і методи. Експеримент проводився відповідно до рекомендацій щодо проведення доклінічних досліджень лікарських засобів. Гостру токсичність вивчали на білих мишах шляхом одноразового введення досліджуваного зразка із визначенням LD₅₀ та класу токсичності. Експерименти з вивчення підгострої (підхронічної) токсичності проводили на 80 щурів (40 самиць і 40 самок) одного віку й маси тіла 170–200 г. Тварин утримували в умовах віварію зі стандартним раціоном (вільний доступ до води й корму), температурними та світловими умовами. Усі маніпуляції із тваринами проводилися в той самий час – уранці, з урахуванням хронобіологічної залежності більшості фізіологічних процесів в організмі. Реєстрація біохімічних показників крові проводилася за допомогою стандартних наборів реагентів на біохімічному аналізаторі “HimaLuzerPrimus 602828” (Німеччина). Експеримент із вивчення кумулятивних властивостей трави *Bidens frondosa* L. проводився методом Lim R. et al. на 10 білих мишах вагою 20–22 г.

Результати дослідження. У результаті дослідження гострої токсичності було встановлено, що трава *Bidens frondosa* L. не спричиняє порушень функціонального стану основних органів і систем організму, а також не має загального токсичного впливу за досліджуваних доз і шляхів уведення. Дані, отримані в результаті дослідження підгострої токсичності, показали, що після припинення введення настою трави *Bidens frondosa* L. смерть щурів не спостерігалася в жодній із груп. Спостережувані зміни у клінічних проявах і поведінкових реакціях щурів під час експерименту були оборотними, і тварини повністю відновилися фізіологічно. Під час експерименту не було зафіксовано смертей тварин.

Висновок. За класифікацією токсичності речовин трава *Bidens frondosa* L. належить до практично нетоксичних. У дослідженні підгострої токсичності *Bidens frondosa* L. не спричиняє порушень функціонального стану основних органів і систем організму. Вона не має загального токсичного впливу за досліджуваних доз і шляхів уведення. Лікарська рослина *Bidens frondosa* L. не має кумулятивних властивостей.

Ключові слова: череда листяна (*Bidens frondosa* L.), трава, настій, гостра та підгостра токсичність, кумулятивні властивості.

Introduction. Actuality. In the modern world, herbal medicines are used for the prevention and treatment of various diseases, along with a wide range of synthetic medicines. In recent decades, there has been an increase in their use not only in the countries of Central Asia, where they have traditionally been used for many centuries, but also in Europe, the United States and other countries of the world community. The popularity of herbal medicines is primarily explained by their relative safety compared to drugs of synthetic or biotechnological origin, however, despite the apparent harmlessness of the use of medicinal plants and their preparations, the assessment of their effectiveness and safety is quite relevant (General Guidelines for Methodologies, 2000; Directive, 2004; Fan, 2012).

Currently, high quality standards are applied to all stages of the creation of pharmacological products, from research and development to implementation and production. Special attention is paid to ensuring the reliability of preclinical trials and ensuring the safety of new drugs. Most of the side effects of medicines can be prevented by taking into account the data obtained from various experiments, including laboratory tests. In addition, animal experiments play an important role in ensuring the safety of clinical trials and subsequent medical use of new drugs (Bush, 2007; Brendler, 2009; Claeson, 2014).

Until the middle of the 80s of the last centuries, the herb of the Beggarticks (*Bidens tripartita* L.) was the only representative of the genus *Bidens* L. in the flora of Uzbekistan. Data from recent floral studies have shown that *Bidens frondosa* L., considered an invasive species in many regions of Eastern Uzbekistan, is actively settling in the vicinity of the city of Tashkent and other adjacent habitats Europe, Russia and Central Asia. Observations have shown that the natural populations of the *Bidens tripartita* L. have been preserved only in the remote mountainous regions of the Western Tien Shan and Pamir-Alai (Abdullaeva, 2025; Shawon, 2025).

Bidens tripartita L. is a popular medicinal plant included in the State Register of Medicines of the Republic of Uzbekistan (The State Register, 2025).

However, due to the reduction of the natural habitats of the plant, the processing enterprises of the Republic began to experience a significant need for raw materials of this species, which is not yet cultivated in Uzbekistan.

Due to the decrease in the area of growth, traditionally used in medical practice of the species of *Bidens tripartita* L., it was advisable to conduct a comprehensive pharmacognostic study of the *Bidens frondosa* L. species endemic to the Republic of Uzbekistan, which has significant reserves of medicinal plant raw materials. The identification of the plant according to the herbarium sample was carried out by I. I. Maltsev – candidate of biological sciences, senior researcher at the Laboratory of “Plant Resources” of the Institute of Botany of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Bidens frondosa L. – an alien species of a *Bidens* that originated in North America, and is now widespread throughout Europe and Central Asia. According to folk medicine, *Bidens frondosa* L., has anti-inflammatory properties and is widely used in the treatment of various diseases (Abdullaeva, 2025; Shawon, 2025). It became obvious that in order to conduct effective and safe phytopharmacotherapy, it is necessary to have information not only about the effectiveness of the drug, but also about the possible adverse effects of this therapy. This, in turn, dictates the need for a more in-depth study of not only the pharmacological activity, but also the safety of herbal medicines at the stage of their preclinical study. It has been shown that *Bidens frondosa* L. contains phenolic compounds, including flavonoids, polysaccharides, essential oils, as well as biologically active compounds of other classes in minor amounts. In preclinical studies, the pharmacological activity of aqueous, alcoholic, methanol extracts, their subfractions, as well as individual components of *Bidens frondosa* L. is shown (Heng, 2017; Abdullaeva, 2025; Shawon, 2025).

When studying the chemical composition of *Bidens frondosa* raw materials, the correspondence of active substances such as polysaccharides, phenolic compounds (chalcones, aurones) with the chemical composition of *Bidens tripartita* herb was established, which corresponds to Pharmacopoeia article № 42 UZ-0349

Herba Bidentis. Numerical indicators of raw materials and the content of polysaccharides in *Bidens frondosa* L., were carried out according to Pharmacopoeia article 42 Uz-0349 at the “Scientific Center for Standardization of Medicines” LLC at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Due to the lack of information on acute and subacute toxicity, as well as cumulative properties of the aboveground part of the *Bidens frondosa* L., flooded in Uzbekistan, this study of the object remains relevant.

The aim of the study. The objective of the research was to conducting pharmacological studies of acute and subacute toxicity and cumulative properties of *Bidens frondosa* L., harvested in Uzbekistan.

Materials and research methods. The object of research was collected in the budding and flowering phase (late august and early September 2023), the aboveground part (herb), annual herbaceous plants of *Bidens frondosa* L., in places of its natural growth – on the territory of the Kibrai district of the Tashkent region.

All research work with laboratory animals is carried out in accordance with generally accepted ethical standards for the treatment of animals, based on standard operating procedures adopted by the research organization, which comply with the rules adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) (European Convention, 1986).

The acute toxicity of the test agent was studied by the generally accepted method described in the literature, a single injection of drugs with the determination of LD₅₀ and toxicity class (Dunnick, 2012; Guideline on the assessment, 2017; Brondani, 2017; Huang, 2020).

For the experiment, white mongrel mice of males and females in the amount of 36 heads, body weight 19–21 g, quarantined for 14 days were used.

For the research of acute toxicity and determination of LD₅₀ an aqueous infusion was obtained by maceration with a concentration of 7,5% were prepared from the compared preparations at a rate of 3 g of raw materials per 40 ml of purified water in order to conduct the study with considering the coefficient of water absorption. Since *Bidens frondosa* herb and *Bidens tripartita* herb have a similar chemical composition of biologically active substances, the aqueous extract of *Bidens frondosa* herb can serve as an analog to the aqueous extract of *Bidens tripartita* herb.

An experiment to study the acute toxicity of the compared drugs was carried out in two series. In the first series of the experiment, white mice were intragastrically

injected with an aqueous infusion of the *Bidens frondosa* L., as follows:

Group 1 (6 mice) – per os at a dose of 1 500 mg/kg (0,4 ml);

Group 2 (6 mice) – per os at a dose of 2 250 mg/kg (0,6 ml);

Group 3 (6 mice) – per os at a dose of 3 000 mg/kg (0,8 ml).

In the second series of the experiment, an aqueous infusion of “Herbae Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC (Uzbekistan) was intragastrically administered as follows:

Group 1 (6 mice) – per os at a dose of 1 500 mg/kg (0,4 ml);

Group 2 (6 mice) – per os at a dose of 2 250 mg/kg (0,6 ml);

Group 3 (6 mice) – per os at a dose of 3 000 mg/kg (0,8 ml).

Experiments to study the subacute (subchronic) toxicity of the studied medicinal plant herb of *Bidens frondosa* L., were carried out on 80 (40 males and 40 females) rats of the same age and body weight 170–200 g. The experiment was carried out according to the recommendations for conducting preclinical studies of medicines (Guideline on the assessment, 2017; Brondani, 2017; Huang, 2020). The animals were kept in a vivarium with a standard diet, temperature and light conditions, with free access to water and feed. All manipulations with animals were performed at the same time of day in the morning, taking into account the chronobiological dependence of most physiological processes in the body.

For the experiment, the rats were divided into 4 groups of 10 males and 10 females for each test dose and control dose. The choice of doses was determined by the requirements of methodological recommendations and literature data (Guideline on the assessment, 2017). The investigational medicinal raw material of *Bidens frondosa* L., in doses of 100 mg/kg (conditional therapeutic), 500 mg/kg (maximum daily) and 2 500 mg/kg (maximum), was administered daily intragastrically in the form of an aqueous infusion (1:20) using a metal probe. The calculation of doses was carried out taking into account the content of active substances. The total follow-up period was 28 days. For 28 days, 20% aqueous infusion *Bidens frondosa* L., was administered intragastrically to experimental animals daily, and then the condition of the animals was monitored.

The toxic effect of the herb was judged by its general condition – survival, appearance (daily examination – the condition of the coat and skin, mucous membranes), behavior (daily), body weight change (1 time per week), food and water consumption (weekly), hematologi-

cal and biochemical blood parameters, macroscopic detectable changes in internal organs and their mass coefficients. To analyze hematological and biochemical parameters, biological material (blood) was collected according to standard methods in the morning after 14–15 hours of fasting (Ifeoma, 2013; Guideline on the assessment, 2017). The study of peripheral blood parameters was carried out before the start of the experiment, on the 14th and 28th days. The registration of biochemical blood parameters was carried out using standard reagent kits on a biochemical analyzer “HumaLuzerPrimus 602828” (Germany). The content of leukocytes, erythrocytes, platelets, hemoglobin level, hematocrit and leukocyte formula (percentage of lymphocytes, monocytes, eosinophils and granulocytes) were determined in the blood. The following parameters were measured in blood serum: total protein, albumin, urea, creatinine, glucose, triglycerides (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, and calcium (Ca^{2+}). After the completion of the study (day 28), all surviving animals, including controls, were humanely euthanized and then underwent necropsy. During the necropsy, the lungs, heart, liver, kidneys, spleen, adrenal glands, and thymus were collected. The masses of these internal organs were measured using analytical scales (Ifeoma, 2013).

An experiment to study the cumulative properties of the medicinal plant herb of the *Bidens frondosa* L., was carried out according to the method of Lim R. et al. on 10 white mice weighing 20–22 g. White mice were intragastrically injected with 1% aqueous infusion of the *Bidens frondosa* L., 0,08 ml was taken for the minimum dose. Then, every next 4 days, the administered doses were increased 1,5 times from the previous daily doses. The records were kept on the basis of the general clinical and physiological condition of the mice.

Research results and their discussion. When studying the acute toxicity of the aqueous infusion of the *Bidens frondosa* L., the following data were obtained:

Group 1 (dose 1 500 mg/kg): after administration of the infusion during the day, the mice remained active,

there were no visible changes in behavior and functional state. The condition of the coat and skin was normal without changes, food and water were not refused, and the death of mice was not observed. On the second day and in the subsequent period of observation, there were no pathological changes in the behavior and physiological parameters of the mice. The consumption of water and feed is normal, there was no lag in growth and development. There were no deaths of mice within 14 days.

Group 2 (dose 2 250 mg/kg): after administration of the infusion during the day, the mice were active, there were no visible changes in behavior and functional status. The condition of the coat and skin was normal without changes, food and water were not refused, and the death of mice was not observed. On the second day and in the subsequent period of observation, there were no pathological changes in the behavior and physiological parameters of the mice. The consumption of water and feed is normal, there was no lag in growth and development. There were no deaths of mice within 14 days.

Group 3 (dose 3 000 mg/kg): after administration, short-term lethargy and inactivity were observed in mice, which passed after 30–40 minutes. After 1 hour, the mice returned to their previous state, their behavior was active, and their physical indicators did not deviate from the norm (table 1).

On the second day and during the entire observation period for 14 days, no changes were observed in the behavior and other physical parameters of the mice, the mice willingly consumed food and water, reactions to light and sound stimuli remained normal, hair and skin were clean, urination and fecal excretion were normal, the weight and height of the mice did not lag behind in development. No deaths of mice were observed.

Similar data were obtained in the study of acute toxicity of the infusion of “Herba Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC, Uzbekistan.

The LD_{50} studied of the infusion of *Bidens frondosa* L., was a dose of $>1\,500\text{ mg/kg}$. The LD_{50} of the infusion of “Herba Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC, Uzbekistan, was a dose of $>1\,500\text{ mg/kg}$.

Table 1

Determination of acute toxicity (LD_{50}) of the studied infusion of the *Bidens frondosa* L. and “Herba Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC

№ groups	Infusion of the <i>Bidens frondosa</i> L.				“Herba Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC			
	doses		the way of introduction	the number of dead mice	doses		the way of introduction	the number of dead mice
	mg/kg	ml			mg/kg	ml		
1	1 500	0,4	per os	0/6	1 500	0,4	per os	0/6
2	2 250	0,6	per os	0/6	2 250	0,6	per os	0/6
3	3 000	0,8	per os	0/6	3 000	0,8	per os	0/6
LD_{50}	$>3\,000\text{ mg/kg}$				$>3\,000\text{ mg/kg}$			

According to the classification of toxicity of substances, the compared drugs are low-toxic (Ifeoma, 2013; Guideline on the assessment, 2017).

In the study of the subacute toxicity of the studied herb of the *Bidens frondosa* L., after discontinuation of its administration, the death of rats was not observed in any of the groups. The dynamics of changes in body weight, both males and females, was generally positive, the rate of body weight gain did not differ significantly from the control group ($P > 0,05$) (table 2). There were no significant changes in the amount of feed and water consumed compared to control animals.

The results of peripheral blood studies showed that on the 14th day and on the 28th day after daily intragastric administration of the introductory infusion of

the herb of *Bidens frondosa* L. in doses of 100 mg/kg; 500 mg/kg and 2 500 mg/kg, there were significant changes in the erythrocyte and leukocyte formulas, as well as in the number of platelets compared to it was not observed with the control (table 3).

The study of the main biochemical parameters of blood serum on the 14th day and on the 28th day after daily intragastric administration of the introductory infusion of the *Bidens frondosa* L., in doses of 100 mg/kg; 500 mg/kg and 2 500 mg/kg did not reveal significant changes compared with the data of the control group (table 4).

When studying the effect of an aqueous infusion of the studied herb of the *Bidens frondosa* L. at doses of 100 mg/kg; 500 mg/kg and 2 500 mg/kg on diuresis and

Table 2

The change in body weight of white rats with repeated administration of the introductory infusion of the *Bidens frondosa* L., g ($M \pm m$)

Terms of the study	Control	Infusion of the <i>Bidens frondosa</i> L.		
		100 mg/kg	500 mg/kg	2 500 mg/kg
Before the experience	182,4±4,2	183,3±3,7	183,6±3,4	184±3,5
14 days	190,5±5,2	191,2±4,2	193,2±4,2	194,5±4,2
28 days	200,8±4,6	200,5±5,6	202,5±3,7	203,2±3,8

Table 3

Biochemical parameters of the blood serum of white rats with repeated administration of the *Bidens frondosa* L. ($M \pm m$)

Terms of the study	Control	100 mg/kg	500 mg/kg	2 500 mg/kg
White blood cells, $10^9/l$ (WBC)				
14 days	7,0±0,2	6,2±0,3	6,3±0,2	6,4±0,2
28 days	7,2±0,2	6,3±0,2	6,2±0,3	6,5±0,2
Lymphocytes, % (Lym)				
14 days	68,5±4,2	67,5±3,2	66,4±4,6	66,5±4,2
28 days	70,3±3,8	66,2±3,4	65,2±3,5	66,4±3,8
Monocytes, % (Mon)				
14 days	2,2±0,1	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,1
28 days	2,0±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,1
Eosinophils, % (Eos)				
14 days	1,55±0,2	1,51±0,2	1,5±0,1	1,5±0,1
28 days	1,52±0,2	1,5±0,1	1,48±0,1	1,47±0,2
Basophils, % (Bas)				
14 days	0	0	0	0
28 days	0	0	0	0
Erythrocytes, $10^{12}/l$ (RBC)				
14 days	7,0±0,2	7,2±0,2	7,3±0,2	7,3±0,1
28 days	7,2±0,2	7,3±0,2	7,3±0,3	7,5±0,2
Hemoglobin, g/l (HGB)				
14 days	135,7±4,3	140,5±3,5	141,5±3,2	140,4±3,4
28 days	134,5±4,5	142,2±3,5	145±3,0	145,7±3,2
Platelets, $10^9/l$ (PLT)				
14 days	640±4,5	645,3±4,5	645±5,5	642±4,2
28 days	642±3,2	644±5,3	645,2±4,2	646,2±4,6

creatinine clearance after 14 and 28 days, no significant changes were observed relative to the control (table 5).

After the end of the experiment, the condition of the rats: rats of correct physique, satisfactory nutrition, nasal and ear secretions were not detected. The coat is shiny, there are no foci of baldness, the teeth are preserved. The visible mucous membranes are pale in color, shiny. The genitals of males are developed correctly; there is no deformity or swelling of the limbs.

The animals were euthanized and autopsied. There were no macroscopically distinguishable signs of pathology of internal organs. The thoracic and abdominal cavities did not contain effusion. The correct position of the internal organs of the thoracic and abdominal cavities.

The parietal and visceral leaves of the pleura and peritoneum are thin, shiny, smooth. The submandibular lymph nodes and salivary glands are oval in shape, pale yellow or pinkish in color, with a smooth surface, a thin capsule, not soldered together and the underlying tissues. When cutting, the cut surface is uniformly colored. The thyroid gland is reddish in color, of the usual size and shape, and of a moderately dense consistency. The thymus is triangular in shape, whitish in color, moderately dense in consistency, and of normal size. The intima of the aorta is smooth, shiny, whitish in color. The diameter of the aorta has not been changed. The leaves of the pericardium are thin, transparent, smooth. The size and shape of the heart are ordinary. The right and left ventricles contain a small

Table 4

Biochemical parameters of the blood serum of white rats with repeated administration of the *Bidens frondosa* L. (M±m)

Terms of the study	Control	100 mg/kg	500 mg/kg	2 500 mg/kg
Total protein, g/l				
14 days	82,0±3,5	78,5±4,5	78,5±3,5	80,5±3,2
28 days	82,3±3,2	80,0±3,7	77,8±4,0	78,6±4,2
Urea, mmol/l				
14 days	5,5±0,3	5,3±0,3	5,2±0,4	5,0±0,2
28 days	5,4±0,3	5,2±0,3	5,1±0,3	5,1±0,2
Creatinine, mmol/l				
14 days	2,2±0,2	2,0±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1
28 days	2,2±0,2	2,1±0,1	2,1±0,1	2,0±0,1
Glucose, mmol/l				
14 days	4,5±0,2	4,0±0,2	4,0±0,2	4,1±0,2
28 days	4,6±0,3	4,1±0,2	4,0±0,2	4,2±0,2
Total cholesterol, mmol/l				
14 days	2,3±0,2	2,2±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1
28 days	2,3±0,2	2,2±0,2	2,1±0,1	2,0±0,1
AlAt, Units/l				
14 days	136,7±3,7	135,5±4,5	133,5±3,5	136,5±3,5
28 days	135,5±3,5	134,2±3,2	135,4±3,3	135,5±3,5
AsAt, Units/l				
14 days	400±4,5	395,2±5,5	393,2±5,2	395,5±4,5
28 days	397,7±5,5	393,3±4,4	390,8±4,8	394,6±4,6
Alkaline phosphatase, E/l				
14 days	155,7±4,5	152,2±3,2	150,2±4,2	151,5±5,2
28ys	155,5±3,3	151±4,1	149,2±4,8	152,6±4,6

Table 5

Urine test results following repeated administration of *Bidens frondosa* L. to white rats (M±m)

Terms of the study	Control	100 mg/kg	500 mg/kg	2 500 mg/kg
Diuresis for 18h, ml				
14 days	2,3±0,4	2,5±0,5	2,4±0,3	2,3±0,2
28 days	2,5±0,2	2,6±0,3	2,3±0,3	2,2±0,2
Creatinine clearance, ml/min				
14 days	0,27±0,01	0,25±0,01	0,27±0,01	0,28±0,01
28 days	0,28±0,01	0,25±0,01	0,28±0,1	0,26±0,01

amount of dark liquid blood. The valves of the heart are thin, shiny, smooth. The heart muscle on the incision is uniform cherry-brownish in color, moderately dense. The lumen of the trachea and large bronchi is not changed, the mucous membrane is shiny, smooth, pale in color. Light airy, without seals to the touch, pale pink in color. There are areas of fullness. The mucous membrane of the esophagus is shiny, smooth, pale in color. The stomach is of an ordinary size and shape, filled with food contents. The mucous membranes of the stomach did not differ from the gastric membrane of the control groups of animals and were folded, pink, shiny. The local irritant effect of the medicinal herb of the *Bidens frondosa* L., on the gastric mucosa has not been revealed.

The mucous membrane of the small intestine is pale pink, shiny, smooth. The mucous membrane of the colon is grayish in color, shiny, smooth. The shape and size of the liver do not represent any changes. The surface of the liver is smooth, of a uniform dark red color, the capsule is thin and transparent. The liver tissue on the incision is full-blooded, moderately dense. The pancreas is flat, pale pink in color, lobed, and moderately dense in consistency. The spleen is of the usual shape, dark cherry color, moderately dense consistency. The surface of the organ is smooth, the capsule is thin. On the incision, small grayish follicles are visible on the dark red background of the spleen. The size and shape of the kidneys have not been changed. The surface of the kidneys is brownish in color, smooth, the capsule is thin, transparent, easily removable. The cortical and cerebral mat-

ter are clearly distinguishable on the organ section. The adrenal glands are rounded, pale yellow in color, with a smooth surface, moderately dense. The dark colored brain matter is clearly visible on the incision. The bladder is filled with clear urine. The mucous membrane of the bladder is smooth, shiny, pale in color.

The membranes of the brain are thin and transparent. The brain substance is of normal density, the surface of the brain is smooth. Gray and white matter are clearly visible on the frontal sections of the brain. The ventricles of the brain are of normal size, there is no expansion. Ovaries (in females) are oval, dense, cluster-shaped, gray-pink in color, compact. The testicles (males) are whitish in color, of normal size. The uterus (in females) is two-divided, the surface is smooth, dense, and the color is yellowish – pink. A cavity without contents. Measurement of the mass of internal organs after completion of the experiment showed that with repeated intragastric administration of an aqueous infusion of the herb of the *Bidens frondosa* L. – at doses of 100 mg/kg; 500 mg/kg and 2 500 mg/kg, the mass of internal organs had no significant changes relative to the control. Data on the determination of mass coefficients of internal organs are presented in table 6.

The study scheme, as well as the data obtained during the study of the cumulative properties of the studied herbs of the *Bidens frondosa* L. are presented in table 7.

During the entire period of administration of an aqueous infusion of herbs of the *Bidens frondosa* L., mice showed no signs of clinical changes, such as cyanosis of the muzzle, ears, tail and limbs. In the first eight days,

Table 6

Mass coefficients of organs with repeated administration of the herb of the *Bidens frondosa* L. to white rats, mg (M±m)

Terms of the study	Control	100 mg/kg	500 mg/kg	2 500 mg/kg
Heart				
28 days	3,3±0,02	3,2±0,02	3,1±0,05	3,0±0,05
Thymus				
28 days	1,2±0,05	1,3±0,05	1,28±0,05	1,25±0,03
Liver				
28 days	30,5±1,0	31,1±0,4	29,8±0,6	31,5±0,7
The spleen				
28 days	4,3±0,2	4,7±0,2	4,8±0,2	4,5±0,3
Bud				
28 days	7,0±0,2	7,3±0,2	7,2±0,2	7,0±0,2
The brain				
28 days	7,8±0,4	8,0±0,3	7,9±0,2	8,0±0,2
Testis				
28 days	6,6±0,2	6,7±0,2	7,0±0,1	6,8±0,2
The ovary				
28 days	0,5±0,02	0,52±0,01	0,5±0,01	0,5±0,02
Stomach				
28 days	5,8±0,1	6,0±0,2	6,0±0,1	6,1±0,1

Table 7

The cumulative properties of the herbs of the *Bidens frondosa* L.

The dose of administration	Duration of observation, day					
	1–4	5–8	9–12	13–16	17–20	21–24
Daily administered dose for 4 days	0,08	0,12	0,18	0,27	0,4	0,6
Total dose, ml	0,32	0,48	0,72	1,08	1,6	2,4
Total dose, ml	0,32	0,8	1,52	2,6	4,2	6,6
Number of fallen heads	–	–	–	–	–	–

clinically observed decreased activity, clustering of all mice for 20–30 minutes. After 45–60 minutes, all the mice became active and freely consumed food and water.

Most of the mice had loose stools. The fur of the animals remained smooth and shiny, some animals showed lethargy and low activity, refusal of water and feed. However, after 12 hours, the animals returned to normal again. The same pattern was observed on the 24th day of administration of the compared drugs. The observed changes in the clinical manifestations and behavioral reactions of mice during the experiment were reversible, and the animals were physiologically fully restored. No animal deaths were observed during the experiment. In this regard, due to the low toxicity of the aqueous infusion of the herbs of the *Bidens frondosa* L., the cumulative coefficient could not be determined.

Conclusions. Thus, the results obtained show that the studied medicinal raw material of the *Bidens frondosa* L., as well as the comparison drug “Herba Bidentis”, produced by “ZAMONA RANO” LLC, was low-toxic. Also, the data obtained on the study of subchronic toxicity showed that the studied herbs of the *Bidens frondosa* L., developed at the Tashkent Pharmaceutical Institute with repeated intragastric administration for 28 days at a therapeutic dose, at a maximum daily dose and 10 times higher than the therapeutic dose, does not cause violations of the functional state of the main organs and body systems. It does not have a general toxic effect at the studied doses and routes of administration, and also does not have cumulative properties. The results of the study allow us to recommend the drug for clinical study.

BIBLIOGRAPHY

- Abdullaeva R. A., Farmanova N. T. Bioecological and medicinal properties of *Bidens frondosa* L. *Eurasian journal of medical and natural sciences*. 2025. Vol. 5 (6). P. 223–228. DOI: 10.5281/zenodo.15699245.
- Brendler T., Philips L. D., Spiess S., Godsell A., Wobst B. A practical guide to licensing herbal medicinal products. 1st ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 800 p.
- Brondani J. C., Reginato F. Z., Brum E. D. S., Vencato M. D. S., Lhamas C. L., Viana C., da Rocha, M. I. U. M., Bauermann L. D. F., Manfon M. P. et al. Evolution of acute and subacute toxicity of hydroethanolic extract of *Dolichandra unguis-cati* L. leaves in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 202. P. 147–153. DOI: 10.1016/j.jep.2017.03.011.
- Bush T., Rayburn K., Holloway S., Sanchez-Yamamoto D., Allen B. Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med*. 2007. Vol. 13 (13). P. 30–35.
- Claeson P. Requirements on efficacy of herbal medicinal products. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014. Vol. 158. P. 463–466. DOI: 10.1016/j.jep.2014.07.017.
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 30.04.2004. L 136/85 – L 136/90. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj>
- Dunnick J., Nyska A. The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. *Toxicologic Pathology*. 2012. Vol. 41 (2). P. 374–386. DOI: 10.1177/0192623312466451.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg Convention). *ETS*. 1986. Vol. 123. 11 p. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>
- Fan T., Deal G., Koo H., Rees D., Sun H., Chen S. et al. Future development of global regulations of Chinese herbal products. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012. Vol. 140 (3). P. 568–586. DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.029
- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva : WHO, 2000. 74 p. URL: <http://apps.who.int/medicine/docs/en/d/Jwhozip42e/>
- Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products. London: European Medicines Agency, 19 September 2017. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. URL: <https://surl.li/lbxoqp>
- Heng Yu Li., Xu Bo Chen, Qi Zhi Liu, Zhi Long Liu. Chemical composition and insecticidal properties of the essential oil of *Bidens frondosa* L. (Asteraceae) against booklice (*Liposcelis bostrychophila*). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. Vol. 16 (1). P. 171–177. DOI: 10.4314/tjpr.v16i1.23
- Huang W., Percie du Sert N., Vollert J., Rice A. S. C. General principles of preclinical study design. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2020. Vol. 257. P. 55–69. DOI: 10.1007/164_2019_277.
- Ifeoma O., Oluwakanyinsola S. Screening of Herbal Medicines for Potential Toxicities. *New Insights into Toxicity and Drug Testing*. 2013. DOI: 10.5772/54493.

Shawon S. I., Reyda R. N., Qais N. Traditional uses and modern pharmacological investigations of *Bidens frondosa* and *Bidens tripartita*. *The Genus Bidens: Chemistry and Pharmacology* / Y. Bibi, K. Zahara, A. Qayyum, M. A. Jenks (eds). Singapore : Springer, 2025. P. 275–289. DOI: 10.1007/978-981-96-4257-1_20.

The State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Uzbekistan. URL: <https://www.uzpharm-control.uz/ru/pages/state-register-of-medicines-and-medical-products>

REFERENCES

- Abdullaeva, R.A., & Farmanova, N.T. (2025). Bioecological and medicinal properties of *Bidens frondosa* L. *Eurasian journal of medical and natural sciences*, 5 (6), 223–228. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15699245>.
- Brendler, T., Philips, L.D., Spiess, S., Godsell, A., & Wobst, B. (2009). A practical guide to licensing herbal medicinal products. 1st ed. London: Pharmaceutical Press, 800 p.
- Brondani, J.C., Reginato, F.Z., Brum, E.D.S., Vencato, M.D.S., Lhamas, C.L., Viana, C., da Rocha, M.I.U.M., Bauermann, L.D.F., Manfon, M.P., et al. (2017). Evaluation of acute and subacute toxicity of hydroethanolic extract of *Dolichandra unguis-cati* L. leaves in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 202, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.011>.
- Bush, T., Rayburn, K., Holloway, S., Sanchez-Yamamoto, D., Allen, B. (2007). Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med*, 13 (13), 30–35.
- Claeson, P. (2014). Requirements on efficacy of herbal medicinal products. *Journal of Ethnopharmacology*, 158, 463–466. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.017>.
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 30.04.2004. L 136/85 – L 136/90. Retrieved from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj>
- Dunnick, J., & Nyska, A. (2012). The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. *Toxicologic Pathology*, 41 (2), 374–386. <https://doi.org/10.1177/0192623312466451>.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg Convention). (1986). ETS, 123, 1–11. Retrieved from: <https://rm.coe.int/168007a67b>
- Fan, T., Deal, G., Koo, H., Rees, D., Sun, H., Chen, S., et al. (2012). Future development of global regulations of Chinese herbal products. *Journal of Ethnopharmacology*, 140 (3), 568–586. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.029>.
- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. (2000). Geneva: WHO, 74. Retrieved from: <http://apps.who.int/medicine/docs/en/d/Jwhozip42e/>
- Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products. (2017). London: European Medicines Agency, EMEA/HMPC/104613/2005. Retrieved from: <https://surl.li/lbxoqp>
- Heng, Yu Li., Xu, Bo Chen, Qi, Zhi Liu, Zhi, Long Liu. (2017). Chemical composition and insecticidal properties of the essential oil of *Bidens frondosa* L. (Asteraceae) against booklice (*Liposcelis bostrychophila*). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (1), 171–177. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i1.23>.
- Huang, W., Percie du Sert, N., Vollert, J., Rice, A.S.C. (2020). General principles of preclinical study design. *Handb. Exp. Pharmacol.* 257, 55–69. https://doi.org/10.1007/164_2019_277.
- Ifeoma, O., Oluwakanyinsola, S. (2013). Screening of Herbal Medicines for Potential Toxicities. *New Insights into Toxicity and Drug Testing*. <https://doi.org/10.5772/54493>.
- Shawon, S.I., Reyda, R.N., & Qais, N. (2025). Traditional uses and modern pharmacological investigations of *Bidens frondosa* and *Bidens tripartita*. In: *The Genus Bidens: Chemistry and Pharmacology* / Y. Bibi, K. Zahara, A. Qayyum, M.A. Jenks (eds). Singapore: Springer, 275–289. https://doi.org/10.1007/978-981-96-4257-1_20.
- The State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Uzbekistan. Retrieved from: <https://www.uzpharm-control.uz/ru/pages/state-register-of-medicines-and-medical-products>

Стаття надійшла до редакції 04.08.2025

Стаття прийнята до друку 05.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Абдуллаєва Р.А. – збір і аналіз літературних джерел, проведення дослідження, участь в написанні статті, анотації, висновків;

Фарманова Н.Т. – ідея, дизайн дослідження, участь в написанні статті, коригування статті;

Кисличенко В.С. – участь в написанні статті, коригування статті;

Іосипенко О.О. – участь в коригуванні статті, висновків, анотації, списку літератури.

Електронна адреса для листування з авторами:

cnvc55@gmail.com

Ігор БЕНЗЕЛЬ

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармакогнозії і ботаніки, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (benzel.igor@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4297-2161

SCOPUS: 55203829800

Бібліографічний опис статті: Бензель І. (2025). Глуха кропива біла (*Lamium album* L.) – сучасний стан досліджень фітохімічного складу та фармакологічної активності (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 190–197, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-190>

ГЛУХА КРОПИВА БІЛА (*LAMIUM ALBUM* L.) – СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ФІТОХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Протягом останніх років у фармакотерапії найрізноманітніших захворювань зростає роль фітозасобів. Одним із видів, які здавна використовуються в народній медицині багатьох країн світу для виготовлення кровоспинних, протизапальних, антибактеріальних і в'яжучих засобів, є глуха кропива біла (*Lamium album* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини глухокропивових (*Lamiaceae*). Також виявлені й активно вивчаються її антипроліферативні, антиоксидантні, цитопротекторні та противірусні властивості. З огляду на це актуальним є проведення систематичного аналізу сучасних наукових даних про рослину для планування подальшого її вивчення.

Мета дослідження – критичний аналіз і узагальнення даних наукової літератури щодо хімічного складу, фармакологічної активності та спектра потенційного використання глухої кропиви білої.

Матеріал і методи. Проведений пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах Scopus, Web of Science, PubMed та Google Scholar із використанням методів аналізу й узагальнення отриманих даних.

Результати дослідження. Глуха кропива біла широко розповсюджена в Україні та світі. Хімічний склад рослини представлений фенольними сполуками (флавоноїдами, дубильними речовинами, гідроксикоричними кислотами), іридоїдами та терпенами, кількість яких може змінюватись залежно від сировинного органа, фенофази вегетації, еколого-географічних умов зростання. Рослинна сировина *Lamium album* L. використовується для приготування протизапальних, жарознижувальних, сечогінних, антибактеріальних, в'яжучих, пом'якшувальних та відхаркувальних засобів. Наукові дослідження біологічних властивостей вказаної рослини, які були проведені протягом останнього десятиліття, свідчать про її антиоксидантну, протизапальну, антимікробну, противірусну, ранозагоювальну, гемостатичну, антипроліферативну та цитотоксичну активність, що переважно пов'язують з типом і кількістю конкретних фенольних чи терпенових сполук, які містяться в сировині.

Висновок. Аналіз наукових джерел про експериментальні дослідження щодо хімічного складу глухої кропиви білої та широкого спектра її фармакологічної активності показав, що надземні органи вказаної рослини можна розглядати як перспективну сировину для подальших наукових досліджень, розроблення нових фітопрепаратів із широким спектром фармакологічної дії.

Ключові слова: глуха кропива біла (*Lamium album* L.), рослинна сировина, трава, листя, квітки, хімічний склад, фармакологічні властивості.

Ігор БЕНЗЕЛЬ

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Pharmacognosy and Botany, State Non-profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (benzel.igor@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4297-2161

SCOPUS: 55203829800

To cite this article: Benzel I. (2025). Hlukha kropyva bila (*Lamiun album* L.) – suchasnyi stan doslidzhen fitokhimichnoho skladu ta farmakolohichnoi aktyvnosti (ohliad literatury) [White dead nettle (*Lamiun album* L.) – current state of phytochemical composition and pharmacological activity research (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 190–197, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-190>

WHITE DEAD NETTLE (*LAMIUM ALBUM* L.) – CURRENT STATE OF PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY RESEARCH (LITERATURE REVIEW)

Actuality. In recent years, the role of herbal remedies in the pharmacotherapy of a wide variety of diseases has been increasing. One of the species, that has long been used in folk medicine for the preparation of hemostatic, anti-inflammatory, antibacterial and

astrigent agents in many countries, is white dead nettle (*Lamium album* L.) – a perennial herbaceous plant of the *Lamiaceae* family. Its antiproliferative, antioxidant, cytoprotective, and antiviral properties have also been identified and are being actively studied. In view of this, it is relevant to conduct a systematic analysis of modern scientific data on the plant in order to plan its further study.

The aim – critical analysis and generalization of data from scientific literature on the chemical composition, pharmacological activity and spectrum of potential use of *Lamium album* L.

Material and methods. A search was conducted in modern electronic and printed sources of information, search scientific databases Scopus, Web of Science, PubMed and Google Scholar using methods of analysis and generalization of the obtained data.

Research results. *Lamium album* L. is widely distributed in Ukraine and the world. The chemical composition of the plant is represented by phenolic compounds (flavonoids, tannins, hydroxycinnamic acids), iridoids and terpenes, the amount of which may vary depending on the raw material part, phenological phase of vegetation, ecological and geographical conditions of growth. Plant raw materials of *Lamium album* L. are used for the preparation of anti-inflammatory, antipyretic, diuretic, antibacterial, astringent, emollient and expectorant agents. Scientific studies of the biological properties of this plant, which have been conducted over the past decade, indicate its antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, wound-healing, hemostatic, antiproliferative and cytotoxic activity, which is mainly associated with the type and amount of specific phenolic or terpene compounds contained in the raw material.

Conclusion. Analysis of scientific sources of experimental studies on the chemical composition of *Lamium album* L. and a wide range of its pharmacological activity showed that the above-ground organs of this plant can be considered as a promising raw material for further scientific research and development of new herbal medicines with a wide range of pharmacological activity.

Key words: white dead nettle (*Lamium album* L.), plant raw materials, herb, leaves, flowers, chemical composition, pharmacological properties.

Вступ. Актуальність. Протягом останніх років у фармакотерапії найрізноманітніших захворювань зростає роль фітозасобів. Підвищується зацікавленість населення фітотерапією, що зумовлено високою фармакологічною активністю, широким спектром терапевтичної дії та низькою токсичністю лікарських засобів на рослинній основі (Saggar, 2022; Васюк, 2025). Поточні дані про продаж фармацевтичних препаратів свідчать про значне збільшення інтересу до рослинних препаратів у всіх розвинених країнах. Прогнозується, що між 2024 і 2029 рр. європейський ринок фітопрепаратів збільшуватиметься в середньому на 6,02% щороку, із прогнозованим розміром ринку 89,05 млрд доларів США у 2029 р. (Gatt, 2024).

З огляду на вищевикладене актуальним є вивчення лікарських рослин, які широко розповсюджені у природі або представлені в культурі, мають достатню сировинну базу. Одним із перспективних для досліджень видів, які здавна використовуються у традиційній медицині багатьох країн для виготовлення кровоспинних, протизапальних, антибактеріальних і в'язучих засобів, є глуха кропива біла (*Lamium album* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини глухوکропивових (*Lamiaceae*) (Kelayeh, 2019).

Мета дослідження – критичний аналіз і узагальнення даних наукової літератури щодо хімічного складу, фармакологічної активності та спектра потенційного використання глухої кропиви білої (*Lamium album* L.).

Матеріали та методи дослідження. Проведений пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах Scopus, Web of Science, PubMed та Google Scholar, із використанням методів аналізу й узагальнення отриманих даних. Пошук і дослідження інформаційних

джерел виконані відповідно до стандартів систематично оцінених оглядів і метааналізів (PRISMA).

Результати дослідження та їх обговорення. Глуха кропива біла, яснотка біла (*Lamium album* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини глухوکропивових (*Lamiaceae*) заввишки 30–100 см, що зростає в частково тінистих місцях на лісових галявинах і в чагарниках. Стебло має прямокутну форму в розрізі, м'яковолосисте, розсіяно-опушене. Листки супротивні, серцеподібні або яйцеподібні, із зубчастими краями, 3–12 см завдовжки, 0,5–6 см завширшки. Листкова пластинка з обох боків розсіяно-опушена. Квітки двогубі, плід складається із чотирьох яйцеподібних, майже чотиригранних темно-сірих горішків, з виростами у формі бородавок. Цвіте у травні – серпні, плоди досягають у червні – жовтні (Yordanova, 2014; Enache, 2020; Melnyk, 2023).

Вид поширений у Європі, Азії, Північній Африці, Монголії, Іраку, Ірані, Росії, Східній Туреччині, Центральній Азії, Китаї, Індії та Японії. Він також може зростати в Північній Америці, Новій Зеландії та Ісландії (Yalçın, 2006).

На території України глуха кропива біла широко розповсюджена в зоні Лісостепу (Бондарук, 2018). Ресурсознавчі дослідження, проведені в центральному регіоні України, свідчать, що рослина має одне з найбільших проєктивних покриттів серед неморальних видів, що вказує на її високу конкурентоспроможність у лісових екосистемах. Розрахований біологічний запас виду на території площею 6 700 га був одним із найбільших серед рослин, що досліджувались, та становив понад 62 000 т (Діденко, 2025).

Хімічний склад. Глуха кропива біла містить широкий спектр біологічно активних речовин, серед яких найбільш вивченими є фенольні сполуки. Саме тому натепер екстракти стандартизуються пере-

важно на основі загального вмісту фенолів і флавоноїдів, виражених як еквіваленти галлової кислоти та кверцетину відповідно (Konarska, 2021; Uwineza, 2021; Moshari-Nasirkandi, 2023).

Методом високоефективної рідинної хроматографії в метанольних екстрактах квіток глухої кропиви білої після лужного гідролізу було виявлено дев'ять фенольних кислот, а саме кофейну, хлорогенову, ферулову, галову, п-кумарову, протокатекову, сирингову, гентизинову та ванілінову. Кофейна, протокатекова та ванілінова кислоти присутні у квітках також як глікозиди, кофейна кислота є основною кислотою, яка виділяється із глікозидних форм (Botirov, 2019; Sulborska, 2020; Uwineza, 2021).

Порівняльні дослідження фенольних сполук і флавоноїдів у представників родини *Lamiaceae* показали значний їх вміст у пагонах із квітками глухої кропиви білої, а також його кореляцію з антиоксидантною активністю рослин. Фенольний склад очищеного етанольного екстракту надземних частин *Lamium album* L. досліджували комбінованим методом за допомогою високоефективної рідинної хроматографії і мас-спектрометрії. Екстракт був в основному багатий двома фенолетаноїдами – вербаскозидом та ізовербаскозидом (55%) (рис. 1). Інші важливі фенольні сполуки екстракту (27%) були похідними флавону ізоскутеллареїну. Флавоноїди апігенін-7-О-глюкозид, лутеолін-7-О-глюкозид, апігенін-7-О-рутинозид і нарингенін-7-О-рутинозид були другорядними складниками цього екстракту (Pereira, 2012).

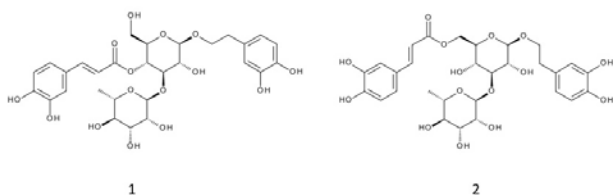


Рис. 1. Структурні формули вербаскозиду (1) й ізовербаскозиду (2)

Гістохімічно визначені основні класи фенольних сполук і їхня локалізація у квітках глухої кропиви білої. Додаткові дослідження підтвердили присутність кавової, хлорогенової, ферулової, галлової, п-кумарової, протокатекової, сирингової, гентизинової та ванілінової фенольних кислот, а також флавоноїдів рутину, ізокверцетину та кверцетину. Також була встановлена присутність лужних, кислих і нейтральних ліпідів, терпенів, ефірної олії та іридоїдів у залозистих і незалозистих трихомах, розташованих на віночку та тичинках (Botirov, 2020; Konarska, 2021).

Іридоїди є однією з основних складових частин і потенційних хемотаксономічних маркерів представників роду *Lamium*. Ці вторинні метаболіти є монотерпенами, що складаються з іриданового скелета. Вони в основному трапляються у формі глікозидів. У сировинних органах глухої кропиви білої натеper були ідентифіковані такі іридоїдні глікозиди: ламальбід, альбозиди А і В, вебаскозид, ламальбозид, який також називають ламіузідом А, ламіузиди В, С і Е, актеозид, геміальбозид, ламіол, каріоптозид, метиловий естер шанжизиду, барлерин, 5-дезоксисламіол, фітоекдизон, 2,4-епі-птеростерон, пенстемозид, метиловий естер 6-О-сирингіл-8-О-ацетилшанжизиду, сезамозид, флінозид D, а також ізомери ламіридозину А і В (Bubueanu, 2019; Czerwinska, 2020; Konarska, 2021; Wiczorkowska, 2022) (рис. 2).

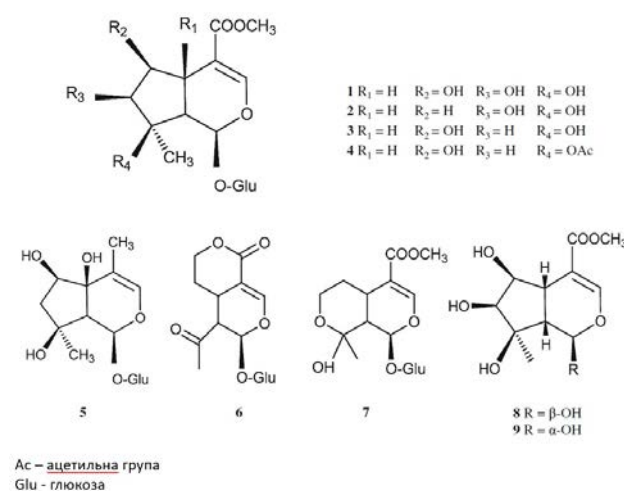


Рис. 2. Іридоїди глухої кропиви білої: 1 – ламальбід, 2 – каріоптозид, 3 – метиловий естер шанжизиду, 4 – барлерин, 5 – ламіол, 6 – альбозид А, 7 – альбозид В, 8 – ламіридозин А, 9 – ламіридозин В

Склад ефірної олії глухої кропиви білої може бути дуже різноманітним, проте сумарний її вміст є незначним (0,036–0,044 мл/кг). Варіації у складі олії за часом збору та ґрунтово-кліматичними факторами. Різні дослідники виявили в надземній частині рослини понад 100 сполук. Основними ідентифікованими сполуками є 6,10,14-триметил-2-пентадеканон, 4-гідрокси-4-метил-2-пентанон, пентанол, тетрадеканол-н, бензоат-ізопентил, фітон, ундекан-н, неофітадієн, пренол, фарнезен-β, тридеканол, додеканова кислота, гексадекан, додеканоат-бутил, неофітадієн, терпеніол, ліналоол, спатуленол, бісаболол, D-гермакрен, β-каріофілен, сквален, октадеканова кислота,

трикозан і пентакозан. Тритерпени, виявлені у квітках рослини, представлені олеаноловою, урсоловою кислотами та β -амірином (рис. 3) (Morteza-Semnani, 2016; Konarska, 2021).

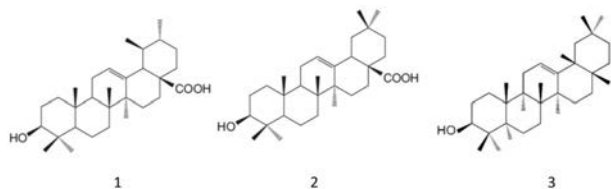


Рис. 3. Тритерпени глухої кропиви білої:
1 – урсолова кислота, 2 – олеанолова кислота,
3 – β -амірин

Основними фітоекдистероїдами в надземній частині глухої кропиви білої є: абуастерон, інокостерон, поліпидин В і птеростерон (рис. 4). Установлено вищий рівень екдистероїдів у молодих листках і верхівках пагонів порівняно зі зрілим стеблом (Savchenko, 2001).

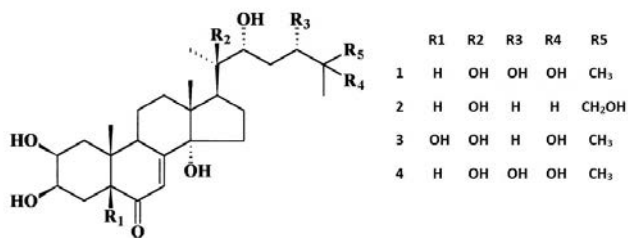


Рис. 4. Екдистероїди глухої кропиви білої:
1 – абуастерон, 2 – інокостерон, 3 – поліпидин В,
4 – птеростерон

Досліджено якісний склад моносахаридів і амінокислот екстракту трави глухої кропиви білої. Панівним моносахаридом в екстракті була рамноза. Серед амінокислот переважали аспарагін, аспарагінова кислота та пролін (Ochkur, 2015).

Фармакологічна активність. Фармакологічні властивості глухої кропиви білої пов'язані з різноманітністю біологічно активних речовин, які в ній містяться. У традиційній медицині рослина застосовується за наявності проблем з дихальними шляхами, як жарознижувальний, в'язучий, сечогінний, пом'якшувальний, відхаркувальний, судинорозширювальний засіб, для лікування бронхіту, безсоння, болів, радикуліту та кишкових захворювань. Трава глухої кропиви білої використовується для зупинки кровотечі після пологів, носових кровотеч, лікування стенокардії, для полоскання горла, а також зовнішньо, для промивань в лікуванні геморою, кро-

пів'янки, виразок і опіків (Yordanova, 2014; Kelayeh, 2019). Проводяться численні наукові дослідження з метою обґрунтування використання глухої кропиви білої у традиційній медицині, а також пошуку нових перспективних шляхів використання рослинної сировини цього виду.

Протизапальна активність. Вивчений вплив сполук водно-метанольного екстракту трави глухої кропиви білої на інгібування вибраних маркерів запалення, як-от цитокіни (IL-8, TNF- α), що вивільняються нейтрофілами. Фенілетаноїди (вербаскозид і флінозид D), а також іридоїди (ламалбід і метиловий естер шанжизиду) і флавоноїди (апігенін, астрагалін) виявилися кращими інгібіторами секреції IL-8, ніж TNF- α . Виділені сполуки в концентрації 25 М, за винятком метилового естеру шанжизиду, інгібували секрецію IL-8 у діапазоні від 29,1 до 50,0% (Czerwinska, 2018; Wiczorkowska, 2022). У порівняльному дослідженні нейропротекторного ефекту *Lamium album* L. на сплайсинг маркера мРНК стресу ендоплазматичного ретикулуму й розгорнутої білкової відповіді в мозку моделі інсульту щурів усі екстракти показали свою перспективність для подальших досліджень (Hedayati, 2021).

Установлено, що попереднє внутрішньоочеревинне введення екстракту глухої кропиви білої може послабити пошкодження тканин мозку після ішемічного інсульту. Потенційні захисні ефекти цього рослинного екстракту можна частково пояснити його протизапальною та антиапоптозною активністю (Khanaki, 2022).

Ранозагоювальна активність. Вплив на загоєння ран мазі, яка містить метанольний екстракт трави глухої кропиви білої, вивчали на лабораторних щурах Wistar. У результаті встановлено, що мазь на основі рослинної сировини значно посилила дозрівання фібробластів, відкладення колагену та неоваскуляризацію порівняно з контрольною групою (Amiri, 2021).

Антиоксидантна активність. Екстракти надземних органів глухої кропиви білої з високим вмістом фенольних речовин проявили виражені антиоксидантні властивості в дослідках із вільно радикальними сполуками, як-от 2,2-дифеніл-1-пікрилгідазин, та під час аналізу відновного потенціалу. Цей ефект також спостерігався в дослідженні окремих речовин фенольної природи, виділених з екстрактів, або їх сумішей, що імітували фенольний склад екстрактів (Uwineza, 2021; Moshari-Nasirkandi, 2023; Skrovankova, 2025).

Цитотоксична й антипроліферативна активність. Група вчених досліджувала вплив метаноль-

них і хлороформних екстрактів на життєздатність клітин, адгезію та клітинний цикл лінії клітин раку легень людини типу A549. Попередні результати показали, що обидва екстракти мають цитотоксичну дію та спричиняють зниження адгезійних властивостей ракових клітин. Після 48 годин інкубації всі екстракти спричиняли затримку росту, тоді як їх суміш призводила до апоптозу. Варто зазначити, що екстракти глухої кропиви білої вибірково пригнічували розвиток пухлинних клітин і не впливали на нормальні клітини (Moskova-Doumanova, 2012).

Противірусна активність. Останніми роками ведеться інтенсивний пошук натуральних препаратів, ефективних у лікуванні пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Дослідження водного екстракту квітучих верхівок *Lamium album* L. показало значний противірусний потенціал іридоїдних ізомерів ламіридозинів А та В у лікуванні вірусного гепатиту. Вказані сполуки інгібували проникнення вірусу гепатиту С у досліджах *in vitro* (Zhang, 2009).

Іншим поширеним вірусом є вірус герпесу. Група вчених досліджувала вплив екстракту глухої кропиви білої на проліферацію та токсичність вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів. Вони спостерігали, що хлороформний екстракт цієї рослини блокує проліферацію вірусів у лінії клітин нирок великої рогатої худоби Madin-Darby без будь-якого значного цитотоксичного ефекту (Todorov, 2013). Водний екстракт *in vitro* виявив сильний інгібуючий ефект проти реплікації вірусу у клітинах з ефективністю понад 95%. Окрім того, цей же екстракт дезактивував адсорбцію віріонів вірусу простого герпесу типу 1 (Todorov, 2015).

Гемостатичні властивості бутанольних екстрактів видів роду *Lamium* досліджували на двох експериментальних моделях на щурах Wistar: тест шляхом визначення часу кровотечі із хвоста й аценокумаролкарагінановий тест. Результати обох тестів довели гемостатичну активність екстрактів глухої кропиви білої в порівнянні з вітаміном К. Під час тесту на гостру токсичність цей показник не перевищував допустимі норми в жодному з екстрактів (Bubueanu, 2019).

Протимікробна та протигрибкова активність. Глуха кропива біла має значний потенціал як антимікробний засіб. Проведені дослідження антимікробної дії водних, етанольних, метанольних, етилацетатних і хлороформних екстрактів з листя і квіток глухої кропиви білої. Усі екстракти проявили антибактеріальну дію різної інтенсивності проти *Bacillus subtilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*,

Micrococcus luteus, *Proteus hauseri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Candida albicans* (Chipeva, 2013; Kovalyova, 2016).

Біоплівка є однією з форм життя бактерій і поширеною причиною хронічних інфекцій у людей. Вивчено антибіоплівкову активність екстрактів *Lamium album* L., отриманих екстракцією етанолом, ацетоном і етилацетатом, проти дев'яти клінічних штамів із мазків з ран людини (чотири лабораторно підтверджені штами грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та п'ять лабораторно підтверджених штамів грамнегативних бактерій *Proteus spp.* і *Pseudomonas aeruginosa*), двох контрольних штамів (*S. aureus* і *P. aeruginosa*). Екстракти проявили значну антибіоплівкову активність, пригнічували прикріплення бактеріальних клітин і утворення біоплівки, яка залежала від дози та штамів. Штами грампозитивних бактерій були більш чутливими, ніж штами грамнегативних. Також екстракти глухої кропиви білої зменшували автоагрегацію бактерій як додатковий фактор інгібування біоплівки, але не порушували рухливості бактерій (Terzic, 2023).

Було проведено дослідження ефективності екстрактів квіток глухої кропиви білої, отриманих шляхом надкритичної рідинної екстракції, щодо пригнічення *in vitro* росту штамів *Fusarium culmorum* і *Fusarium proliferatum*, які є патогенами зернових культур, та біосинтезу їх мікотоксинів. Ефективність різних концентрацій оцінювали на середовищі з картопляним декстрозним агаром за допомогою методики «отруєння». Екстракти квіток глухої кропиви білої зменшували ріст міцелію від 0 до 30,59% для *F. culmorum* і від 27,71 до 42,97% для *F. proliferatum*. Як наслідок, кількість синтезованих мікотоксинів, що виробляються обома штамми, також була нижчою порівняно з контрольними культурами (Uwineza, 2023; Uwineza, 2024).

Окрім вищезазначених властивостей, квітки глухої кропиви білої є привабливими для бджіл та інших комах-запилювачів і є важливим медоносом (Plos, 2023).

Висновки. У підсумку можна стверджувати, що глуха кропива біла широко розповсюджена в Україні та світі. Хімічний склад рослини представлений фенольними сполуками (флавоноїдами, дубильними речовинами, гідроксикоричними кислотами), іридоїдами, полісахаридами та терпенами, кількість яких може змінюватись залежно від сировинного органа, фенофази вегетації, еколого-географічних умов зростання. Надземні органи рослини використовуються для приготування протизапальних, жарознижувальних, сечогінних, антибактеріальних, в'яжучих, пом'якшувальних і відхарку-

вальних засобів. Наукові дослідження біологічних властивостей вказаної рослини, які були проведені протягом останнього десятиліття, свідчать про її антиоксидантну, протизапальну, антимікробну, противірусну, ранозагоювальну, гемостатичну, антипроліферативну та цитотоксичну активність, що переважно пов'язують з типом і кількістю кон-

кретних фенольних чи терпенових сполук, які містяться в сировині.

Листя, квітки та трава глухої кропиви білої є перспективною рослинною сировиною для подальшого фітохімічного та фармакологічного дослідження з метою розроблення нових фітопрепаратів із широким спектром фармакологічної дії.

ЛІТЕРАТУРА

- Amiri F., Mirzaee F., Hasanazadeh S., Enayatifard R., Shahani S. Therapeutic potential of ointment containing methanol extract of *Lamium album* L. on cutaneous wound healing in rats. *J. Med. Plants*. 2021. 20 (79). P. 72–84. <https://doi.org/10.52547/jmp.20.79.72>.
- Бондарук М., Целіщев О. Адвентивна компонента лісових фітоценозів Лісостепу України. *Лісівництво і агролісомеліорація*. 2018. 133. С. 65–70. <https://doi.org/10.33220/1026-3365.133.2018.65>.
- Васюк В., Микитюк О., Пішак О., Бачук-Понич Н., Романів Л. Фітотерапія в епоху глобальних викликів: труднощі, перспективи, шляхи подолання (огляд літератури). *Фітотерапія. Чаsonus*. 2025. 2. С. 54–63. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-54>.
- Botirov E. K. Flavonoids and Phenolcarboxylic Acids from *Lamium album*. *Chem. Nat. Compd*. 2019. № 55. P. 1159–1160. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02921-2>.
- Bubueanu C., Iuksel R., Panteli M. Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts. *Acta Pharm*. 2019. № 69 (3). P. 443–449. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0026>.
- Chipeva V. A., Petrova D. C., Geneva M. E., Dimitrova M. A., Moncheva P. A., Kapchina-Toteva V. M. Antimicrobial activity of extracts from in vivo and in vitro propagated *Lamium album* L. plants. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med*. 2013. № 10 (6). P. 559–562. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i6.30>.
- Czerwinska M., Kalinowska E., Popowski D., Bazylo A. Lamalbid, Chlorogenic Acid, and Verbascoside as Tools for Standardization of *Lamium album* Flowers – Development and Validation of HPLC–DAD Method. *Molecules*. 2020. № 25 (7). 1721. <https://doi.org/10.3390/molecules25071721>.
- Czerwinska M., Swierczewska A., Granica S. Bioactive Constituents of *Lamium album* L. as Inhibitors of Cytokine Secretion in Human Neutrophils. *Molecules*. 2018. № 23 (11). 2770. <https://doi.org/10.3390/molecules23112770>.
- Діденко І., Бондар Ю., Курчій Б., Марченко О. Екологічні передумови формування продуктивності та оцінка потенціалу лікарських рослин у лучному, неморальному та рудеральному флороценозах НПП «Голосіївський». *Слобожанський науковий вісник. Серія «Природничі науки»*. 2025. 1. С. 58–63. <https://doi.org/10.32782/naturalspu/2025.1.9>.
- Enache M., Neagoie A. Microscopic characteristics of some Lamiaceae species – a selection of light microscopy images. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*. 2020. 24 (2). P. 211–220.
- Gatt A. R., Vella Bonanno P., Zammit R. Ethical considerations in the regulation and use of herbal medicines in the European Union. *Front Med Technol*. 2024. № 6. P. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2024.1358956>.
- Hedayati M., Abedinzade M., Khanaki K., Tleghani B., Golshekan M., Mohammadi E. Comparative Protective Effects of *Viola Spathulata*, *Urtica Dioica*, and *Lamium Album* on Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Rat Stroke Model. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2021. № 7 (3). P. 172–179. <https://doi.org/10.32598/CJNS.7.26.6>.
- Kelayeh T., Abedinzade M., Ghorbani A. A review on biological effects of *Lamium album* (white dead nettle) and its components. *J Herbmed Pharmacol*. 2019. № 8 (3). P. 185–193. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.28>.
- Khanaki K., Fekri A., Abedinzade M., Mohammadi E., Aghajani F. Potential Anti-Inflammatory Effect of *Lamium Album* Extract through Caspase-3 and Cyclooxygenase-2 Genes Expression in a Rat Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Folia Medica*. 2022. № 64 (2). P. 275–282. <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e60562>.
- Konarska A., Weryszko-Chmielewska E., Matysik-Woźniak A. et al. Histochemical and Phytochemical Analysis of *Lamium album* subsp. *album* L. Corolla: Essential Oil, Triterpenes, and Iridoids. *Molecules*. 2021. № 26. 4166. <https://doi.org/10.3390/molecules26144166>.
- Kovalyova A., Goncharov A., Ochkur A. Research of pharmacological properties of *Lamium album* L. herb complexes. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2016. № 3 (44). P. 39–42. <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.37>.
- Melnyk M., Vodoslavskyi V. Quality rate determination of medicinal plant raw materials of the genus *Lamium* L. species of Western Ukraine. *Pharmaceutical review*. 2023. № 1. P. 4–11. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13665>.
- Morteza-Semnani K., Saeedi M., & Akbarzadeh M. Chemical Composition of the Essential Oil of the Flowering Aerial Parts of *Lamium album* L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2016. № 19 (3). P. 773–777. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1168321>.
- Moshari-Nasirkandi A., Alirezalu A., Alipour H., Amato J. Screening of 20 species from Lamiaceae family based on phytochemical analysis, antioxidant activity and HPLC profiling. *Scientific Reports*. 2023. № 13. P. 16987. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44337-7>.
- Moskova-Doumanova V., Miteva G., Dimitrova M., Topouzova-Hristova T., Kapchina V. Methanol and Chloroform Extracts from *Lamium Album* L. Affect Cell Properties of A549 Cancer Lung Cell Line. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012. № 26 (1). P. 120–125. <https://doi.org/10.5504/50YRTIMB.2011.0022>.
- Ochkur O., Kovaleva A., Goncharov O., Komisarenko A. Amino acids and monosaccharides composition of white dead-nettle (*Lamium album* L.) herb extract. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. № 4 (3). P. 45–48.
- Pereira O., Domingues M., Silva A., Cardoso S. Phenolic constituents of *Lamium album*: Focus on isoscutellarein derivatives. *Food Research International*. 2012. № 48 (1). P. 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.04.009>.
- Plos C., Stelbrink N., Römermann Ch., Knight T. M., Hensen I. Abiotic conditions affect nectar properties and flower visitation in four herbaceous plant species. *C. Flora*. 2023. № 303. 152279. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2023.152279>.
- Saggar S., Mir P. A., Kumar N., Chawla A., Uppal J. et al. Traditional and Herbal Medicines: Opportunities and Challenges. *Pharmacognosy Research*. 2022. № 14 (2). P. 107–114. <https://doi.org/10.5530/pres.14.2.15>.

- Savchenko T., Blackford M., Sarker S. D., Dinan L. Phytoecdysteroids from *Lamium* spp: identification and distribution within plants. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2001. № 29 (9). P. 891–900. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(01\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(01)00035-7).
- Skrovankova S., Mlcek J. Antioxidant Potential and Its Changes Caused by Various Factors in Lesser-Known Medicinal and Aromatic Plants. *Horticulturae*. 2025. № 11. 104. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11010104>.
- Sulborska A., Konarska A., Matysik-Woźniak A. et al. Phenolic Constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* Flowers: Anatomical, Histochemical, and Phytochemical Study. *Molecules*. 2020. № 25. 6025. <https://doi.org/10.3390/molecules25246025>.
- Terzic J. T., Stankovic M. M., Stefanovic O. D. Antibiofilm activity of *Lamium album* L. Extracts *Kragujevac J. Sci.* 2023. № 45. P. 219–238. <https://doi.org/10.5937/KgJSci2345219T>.
- Todorov D., Dimitrova M., Shishkova K., Yordanova Zh., Kapchina-Toteva V., Shishkov S. Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from *Lamium album*. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2013. № 19 (2). P. 190–193.
- Todorov D., Hinkov A., Dimitrova M. et al. Anti-herpes effects of in vitro and in vivo extracts derived from *Lamium album* L. *Annuaire de l'Université de Sofia*. 2015. № 100 (4). P. 177–183.
- Uwineza P. A., Gramza-Michałowska A., Bryła M., Waskiewicz A. Antioxidant Activity and Bioactive Compounds of *Lamium album* Flower Extracts Obtained by Supercritical Fluid Extraction. *Appl. Sci. Appl. Sci.* 2021. № 11 (16). 7419. <https://doi.org/10.3390/app11167419>.
- Uwineza P., Urbaniak M., Stepie L., Gramza-Michałowska A., Waskiewicz A. Efficacy of *Lamium album* as a natural fungicide: impact on seed germination, ergosterol, and mycotoxins in *Fusarium culmorum* – infected wheat seedlings. *Sec. Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy*. 2024. № 15. P. 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1363204>.
- Uwineza P. A., Urbaniak M., Stepien L., Gramza-Michałowska A., Waskiewicz A. *Lamium album* Flower Extracts: A Novel Approach for Controlling Fusarium Growth and Mycotoxin Biosynthesis. *Toxins*. 2023. № 15 (11). 651. <https://doi.org/10.3390/toxins15110651>.
- Wieczorkowska W., Michel P., Zielinska S., Dos K. Bioactivity of extracts of European *Lamium* species on cytokine secretion from human neutrophils and peripheral blood mononuclear cells. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2022. № 79 (2). P. 205–222. <https://doi.org/10.32383/appdr/149392>.
- Yalçın F. N., Kaya D. Ethnobotany, pharmacology and phytochemistry of the genus *Lamium* (Lamiaceae). *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006. № 31 (1). P. 43–53.
- Yordanova Z. P., Zhiponova M. K., Iakimova E. T. et al. Revealing the reviving secret of the white dead nettle (*Lamium album* L.). *Phytochem Rev*. 2014. № 13. P. 375–389. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9356-2>.
- Zhang H., Rothwangl K., Mesecar A. D., Sabahi A., Rong L., Fong H. H. Lamiridosins hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album*. *J. Nat. Prod.* 2009. № 72 (12). P. 2158–2162. <https://doi.org/10.1021/np900549e>.

REFERENCES

- Amiri, F., Mirzaee, F., Hasanzadeh, S., Enayatifard, R., & Shahani, S. (2021). Therapeutic potential of ointment containing methanol extract of *Lamium album* L. on cutaneous wound healing in rats. *J. Med. Plants*, 20 (79), 72–84. <https://doi.org/10.52547/jmp.20.79.72>.
- Bondaruk, M.A., & Tselishchev, O.H. (2018). Adventyvnna komponenta lisovykh fitotsenoziv Lisostepu Ukrainy [Adventive component of forest phytocenoses of the Forest-Steppe of Ukraine]. *Lisivnytstvo i agrolisomelioratsiia*, 133, 65–70. <https://doi.org/10.33220/1026-3365.133.2018.65>. [in Ukrainian].
- Vasiuk, V., Mykytiuk, O., Pishak, O., Bachuk-Ponich, N., & Romaniv, L. (2025). Fitoterapiia v epokhu globalnykh vyklykiv: Trudnoshchi, perspektyvy, shliakhy podolannia (ohliad literatury) [Phytotherapy in the era of global challenges: Difficulties, prospects, and ways of overcoming (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 54–63. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-54> [in Ukrainian].
- Botirov, E.K. (2019). Flavonoids and Phenolcarboxylic Acids from *Lamium album*. *Chem. Nat. Compd.*, 55, 1159–1160. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02921-2>.
- Bubueanu, C., Iuksel, R., & Panteli, M. (2019). Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts. *Acta Pharm*, 69 (3), 443–449. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0026>.
- Chipeva, V.A., Petrova, D.C., Geneva, M.E., Dimitrova, M.A., Moncheva, P.A., & Kapchina-Toteva, V.M. (2013). Antimicrobial activity of extracts from in vivo and in vitro propagated *Lamium album* L. plants. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 10 (6), 559–562. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i6.30>.
- Czerwinska, M., Kalinowska, E., Popowski, D., & Bazylo, A. (2020). Lamalbid, Chlorogenic Acid, and Verbascoside as Tools for Standardization of *Lamium album* Flowers – Development and Validation of HPLC – DAD Method. *Molecules*, 25 (7), 1721. <https://doi.org/10.3390/molecules25071721>.
- Czerwinska, M., Swierczewska, A., & Granica, S. (2018) Bioactive Constituents of *Lamium album* L. as Inhibitors of Cytokine Secretion in Human Neutrophils. *Molecules*, 23 (11), 2770. <https://doi.org/10.3390/molecules23112770>.
- Didenko, I. A., Bondar, Y. O., Kurchii, B. O., & Marchenko, O. A. (2025). Ekologichni peredumovy formuvannia produktyvnosti ta otsinka potentsialu likar'skykh roslin u luchnomu, nemoral'nomu ta ruderal'nomu florotsenotypakh NPP “Holosiivskyi” [Ecological prerequisites for productivity formation and assessment of medicinal plants’ potential in meadow, nemoral, and ruderal florocenotypes of the “Holosiivskyi” National Nature Park]. *Slobozhanskyi naukovyi visnyk. Seriia: Pryrodnychi nauky*, 1, 58–63. <https://doi.org/10.32782/naturalspu/2025.1.9> [in Ukrainian].
- Enache, M., & Neagoie, A. (2020). Microscopic characteristics of some Lamiaceae species – a selection of light microscopy images. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*, 24 (2), 211–220.
- Gatt, A.R., Vella Bonanno, P., & Zammit, R. (2024). Ethical considerations in the regulation and use of herbal medicines in the European Union. *Front Med Technol*, 6, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2024.1358956>.
- Hedayati, M., Abedinzade, M., Khanaki, K., Tleghani, B., Golshekan, M., & Mohammadi, E. (2021). Comparative Protective Effects of Viola Spathulata, Urtica Dioica, and *Lamium Album* on Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Rat Stroke Model. *Caspian Journal of Neurological Sciences*, 7 (3), 172–179. <https://doi.org/10.32598/CJNS.7.26.6>.
- Kelayeh, T., Abedinzade, M., & Ghorbani, A. (2019). A review on biological effects of *Lamium album* (white dead nettle) and its components. *J Herbmed Pharmacol*, 8 (3), 185–193. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.28>.

- Khanaki, K., Fekri, A., Abedinzade, M., Mohammadi, E., & Aghajanzpour, F. (2022). Potential Anti-Inflammatory Effect of *Lamium Album* Extract through Caspase-3 and Cyclooxygenase-2 Genes Expression in a Rat Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Folia Medica*, 64 (2), 275–282. <https://doi.org/10.3897/folmed.64.e60562>.
- Konarska, A., Weryszko-Chmielewska, E., Matysik-Woźniak, A., et al. (2021). Histochemical and Phytochemical Analysis of *Lamium album* subsp. *album* L. Corolla: Essential Oil, Triterpenes, and Iridoids. *Molecules*, 26, 4166. <https://doi.org/10.3390/molecules26144166>.
- Kovalyova, A.M., Goncharov, A.V., & Ochkur, A.V. (2016). Research of pharmacological properties of *Lamium album* L. herb complexes. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 3 (44), 39–42. <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.37>.
- Melnyk, M.V., & Vodoslavskyi, V.M. (2023). Quality rate determination of medicinal plant raw materials of the genus *Lamium* L. species of Western Ukraine. *Pharmaceutical review*, 1, 4–11. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13665>.
- Morteza-Semnani, K., Saeedi, M., & Akbarzadeh, M. (2016). Chemical Composition of the Essential Oil of the Flowering Aerial Parts of *Lamium album* L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19 (3), 773–777. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1168321>.
- Moshari-Nasirkandi, A., Alirezalu, A., Alipour, H., & Amato, J. (2023). Screening of 20 species from Lamiaceae family based on phytochemical analysis, antioxidant activity and HPLC profiling. *Scientific Reports*, 13, 16987. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44337-7>.
- Moskova-Doumanova, V., Miteva, G., Dimitrova, M., Topouzova-Hristova, T., & Kapchina, V. (2012). Methanol and Chloroform Extracts from *Lamium Album* L. Affect Cell Properties of A549 Cancer Lung Cell Line. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 26 (1), 120–125. <https://doi.org/10.5504/50YRTIMB.2011.0022>.
- Ochkur, O., Kovaleva, A., Goncharov, O., & Komisarenko, A. (2015). Amino acids and monosaccharides composition of white dead-nettle (*Lamium album* L.) herb extract. *The Pharma Innovation Journal*, 4 (3), 45–48.
- Pereira, O., Domingues, M., Silva, A., & Cardoso, S. (2012). Phenolic constituents of *Lamium album*: Focus on isoscutellarein derivatives. *Food Research International*, 48 (1), 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.04.009>.
- Plos, C., Stelbrink, N., Römermann, Ch., Knight, T.M., & Hensen, I. (2023). Abiotic conditions affect nectar properties and flower visitation in four herbaceous plant species. *C. Flora*, 303, 152279. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2023.152279>.
- Saggar, S., Mir, P.A., Kumar, N., Chawla, A., Uppal, J., et al. (2022). Traditional and Herbal Medicines: Opportunities and Challenges. *Pharmacognosy Research*, 14 (2), 107–114. <https://doi.org/10.5530/pres.14.2.15>.
- Savchenko, T., Blackford, M., Sarker, S.D., & Dinan, L. (2001). Phytoecdysteroids from *Lamium* spp: identification and distribution within plants. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29 (9), 891–900. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(01\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(01)00035-7).
- Skrovankova, S., & Mlcek, J. (2025). Antioxidant Potential and Its Changes Caused by Various Factors in Lesser-Known Medicinal and Aromatic Plants. *Horticulturae*, 11, 104. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11010104>.
- Sulborska, A., Konarska, A., Matysik-Woźniak, A., et al. (2020). Phenolic Constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* Flowers: Anatomical, Histochemical, and Phytochemical Study. *Molecules*, 25, 6025. <https://doi.org/10.3390/molecules25246025>.
- Terzic, J.T., Stankovic, M.M., & Stefanovic, O.D. (2023). Antibiofilm activity of *Lamium album* L. Extracts. *Kragujevac J. Sci.*, 45, 219–238. <https://doi.org/10.5937/KgJSci2345219T>.
- Todorov, D., Dimitrova, M., Shishkova, K., Yordanova, Zh., Kapchina-Toteva, V., & Shishkov, S. (2013). Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from *Lamium album*. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 19 (2), 190–193.
- Todorov, D., Hinkov, A., Dimitrova, M., et al. (2015). Anti-herpes effects of in vitro and in vivo extracts derived from *Lamium album* L. *Annuaire de l'Université de Sofia*, 100 (4), 177–183.
- Uwineza, P.A., Gramza-Michałowska, A., Bryła, M., & Waskiewicz, A. (2021). Antioxidant Activity and Bioactive Compounds of *Lamium album* Flower Extracts Obtained by Supercritical Fluid Extraction. *Appl. Sci.*, 11 (16), 7419. <https://doi.org/10.3390/app11167419>.
- Uwineza, P., Urbaniak, M., Stepień, L., Gramza-Michałowska, A., & Waśkiewicz, A. (2024). Efficacy of *Lamium album* as a natural fungicide: impact on seed germination, ergosterol, and mycotoxins in *Fusarium culmorum* – infected wheat seedlings. *Sec. Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy*, 15, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1363204>.
- Uwineza, P.A., Urbaniak, M., Stepień, L., Gramza-Michałowska, A., & Waśkiewicz, A. (2023). *Lamium album* Flower Extracts: A Novel Approach for Controlling Fusarium Growth and Mycotoxin Biosynthesis. *Toxins*, 15 (11), 651. <https://doi.org/10.3390/toxins15110651>.
- Wieczorkowska, W., Michel, P., Zielinska, S., & Dos, K. (2022). Bioactivity of extracts of European *Lamium* species on cytokine secretion from human neutrophils and peripheral blood mononuclear cells. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 79 (2), 205–222. <https://doi.org/10.32383/appdr/149392>.
- Yalçın, F.N., & Kaya, D. (2006). Ethnobotany, pharmacology and phytochemistry of the genus *Lamium* (Lamiaceae). *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31 (1), 43–53.
- Yordanova, Z.P., Zhiponova, M.K., Iakimova, E.T., et al. (2014). Revealing the reviving secret of the white dead nettle (*Lamium album* L.). *Phytochem Rev.*, 13, 375–389. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9356-2>.
- Zhang, H., Rothwangl, K., Mesecar, A.D., Sabahi, A., Rong, L., & Fong, H.H. (2009). Lamiridosins hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album*. *J. Nat. Prod.*, 72 (12), 2158–2162. <https://doi.org/10.1021/np900549e>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2025

Стаття прийнята до друку 10.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок автора:

Бензель І.І. – ідея, збір і аналіз літератури, анотації, висновки, написання та оформлення статті.

Електронна адреса для листування з автором:

benzel.igor@gmail.com

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

Руслан МЕЛЕШКО

кандидат біологічних наук, асистент кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (rata8376@ukr.net)

ORCID: 0009-0003-8340-8131

Бібліографічний опис статті: Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. (2025). Імплементация методу ВЕРХ у фармацевтичний аналіз алкалоїду групи ізохіноліну. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 198–207, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-198>

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ МЕТОДУ ВЕРХ У ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ АЛКАЛОЇДУ ГРУПИ ІЗОХІНОЛІНУ

Актуальність. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП), характеризується відсутністю деяких важливих параметрів їх стандартизації. Відповідно до вимог GLP та GMP аналіз лікарських засобів рослинного походження повинен виконуватися за допомогою стандартизованих методів. Це необхідний інструментарій для визначення ідентичності, чистоти та якості лікарських засобів рослинного походження. Ізохінолін і його похідні широко використовуються в багатьох галузях, зокрема в розробленні ліків і виробництві пестицидів. Молекула ізохіноліну – це структурний фрагмент різних лікарських засобів, зокрема й алкалоїдів. Ядро ізохіноліну є скелетом – основним каркасом молекул відомих алкалоїдів ізохінолінового та фенантренизохінолінового ряду – морфін, кодеїн, папаверин. Алкалоїди ізохіноліну добувають із рослинної сировини дикорослих і культивованих рослин, як-от: трава мачку жовтого (*Glaucium flavum* Crantz), бульба Стефанії гладенької (*Stephania glabra* Miers), лист Унгернії Віктора (*Ungernia victoris* Vvedensky ex Artjush.) та Унгернії Северцова (*Ungernia sewerzovii* Vvedensky), олійний сорт маку снодійного (*Papaver somniferum* Linnaeus). Насіння маку снодійного використовують в харчовій промисловості, а сухі коробочки – на хіміко-фармацевтичних заводах для виділення алкалоїдів з медичними та фармацевтичними цілями. Серед похідних ізохіноліну привертає увагу Атракурій, або, за номенклатурою ІЮПАК, 2,2'-[1,5-пентадиль-біс-[окси(3-оксо-3,1-пропандиль)]]-біс-[1-[3,4-диметоксифеніл)метил]-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил] ізохінолінія дибензенсульфонат. Атракурію безилат використовують в медичній і фармацевтичній практиках як лікарський засіб – міорелаксанти периферійної дії. Державна фармакопея України (ДФУ) не регламентує аналіз субстанції атракурію. Стандартизовані методи аналізу атракурію безилату синтезують на основі тубокурарину, потім продукт реакції перетворюють на атракурію безилат реакцією з безилхлоридом. Споріднені речовини у складі субстанції атракурію безилату, за рекомендаціями Eur. Ph., аналізують методом рідинної хроматографії (РХ). Хімічна структура атракурію – це конденсована ароматична гетероциклічна система з гетероатомом Нітрогену, яка характеризується утворенням цис– і транс-ізомерів, що значно ускладнює аналіз субстанції. Під впливом хімічних або термічних чинників під час проведення процедур підготовки, обробки або очистки субстанції для хроматографування молекули атракурію можуть модифікуватися та підлягати деградації. Такі негативні впливи необхідно враховувати в розробленні хроматографічних умов. Імплементация у фармацевтичний аналіз субстанцій – похідних ізохіноліну на прикладі атракурію безилату високоселективного та високочутливого методу вискоэффективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) залишається актуальною, оскільки висока якість субстанцій та лікарських засобів, які виготовлено на її основі, гарантує збереження здоров'я та життя хворих.

Мета дослідження – адаптація хроматографічних умов і методик дослідження методом ВЕРХ субстанції атракурію безилату для визначення її чистоти.

Матеріал і методи. Зразки субстанції атракурію безилату, фармакопейні стандартні зразки ДФУ атракурію безилату для ідентифікації піків (містить домішки A1, A2, B, C1, C2, D1, D2, E, F, G, K); ВЕРХ, хроматограф "DIONEX Ultimate 3000" з УФ-детектуванням (280 нм), колонка "BDS Hypersil C18", 250 x 4,6 x 5; комп'ютерний аналіз за програмою "Chromeleon 7.2 SR 4".

Результати дослідження. Хроматографічне дослідження субстанції атракурію безилату проведено методом ВЕРХ, яке не описане в доступній сучасній літературі, а саме: адаптовано умови хроматографування субстанції атракурію – запро-

поновано використання буферного розчину (рухома фаза А (10,2 г калію дигідрофосфату R у 1 000 мл води R, значення рН $3,0 \pm 0,05$, за допомогою фосфорної кислоти R), модифіковано рухома фаза А (метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (5:20:75, V/V/V) і рухома фаза В (метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (30:20:50, V/V/V). Удосконалено й адаптовано базові методики дослідження, які регламентовано для методу РХ за Eur. Ph. з використанням фармакопейних стандартних зразків ДФУ; запропоновано температуру колонки 25 °С, температуру зразка 10 °С. Виявлено 6-ть неідентифікованих домішок у складі випробовуваної субстанції атракурію безилату.

Висновок. За результатами експериментального дослідження, методом ВЕРХ субстанції атракурію безилату проведено аналіз її чистоти та знайдено 6-ть неідентифікованих домішок, вміст яких не регламентовано Eur. Ph. під час аналізу методом РХ, що вказує на доцільність імплементації методу ВЕРХ – високоселективного та високочутливого методу – у практику фармацевтичного аналізу ізохінолінів.

Ключові слова: ізохінолін, атракурію безилат, хроматографічний аналіз, високоефективна рідинна хроматографія, неідентифіковані домішки.

Olena WELCHINSKA

Doctor of Pharmacy, Professor at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (elena_wwu@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

Iryna NIZHENKOVSKA

Doctor of Medicine, Professor, Head at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

Ruslan MELESHKO

Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (rama8376@ukr.net)

ORCID: 0009-0003-8340-8131

To cite this article: Welchinska O., Nizhenkovska I., Meleshko R. (2025). Implementatsiya metodu VERKH u farmatsevtichnyy analiz alkaloyidu hrupy izokhinolinu [Implementation of the HPLC method in the pharmaceutical analysis of isoquinoline alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 198–207, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-198>

IMPLEMENTATION OF THE HPLC METHOD IN THE PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF ISOQUINOLINE ALKALOID

Actuality. Pharmaceutical analysis of herbal medicinal products (HMP) is characterized by the lack of some important parameters of their standardization. According to the requirements of GLP and GMP, HMP analysis must be performed using standardized methods. This is an essential tool for determining the identity, purity and quality of HMP. Isoquinoline and its derivatives are widely used in many areas, including drug development and pesticide production. The part of the isoquinoline molecule is a structural scaffold for preparing of various medications, alkaloids. The isoquinoline core is the scaffold of the molecules of the known isoquinoline and phenanthreneisoquinoline alkaloids – morphine, codeine, papaverine. Isoquinoline alkaloids are extracted from plant's raw materials of wild and cultivated plants: yellow cattail grass (*Glaucium flavum* Crantz), smooth *Stephania* tuber (*Stephania glabra* Miers), leaves (*Ungernia victoris* Vvedensky ex Artjush.), (*Ungernia sewerzovii* Vvedensky) and oil of sleeping poppy (*Papaver somniferum* Linnaeus). Seeds of the opium poppy are used in the food industry. Its dry capsules are used in chemical and pharmaceutical manufactures for the isolation of alkaloids for medical and pharmaceutical purposes. Among the isoquinoline derivatives, Atracurium, or according to the IUPAC nomenclature 2,2'-[1,5-pentadiyl-bis-[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]]-bis-[1-[3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl] isoquinolinium dibenzenesulfonate, attracts attention. Atracurium besylate is used in medical and pharmaceutical practice as a drug – a peripheral muscle relaxant. The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) does not regulate the analysis of the substance of atracurium besylate. Standardized methods for the analysis of atracurium besylate of synthetic nature are described by the European Pharmacopoeia (Eur. Ph.). Eur. Ph. regulates the methods of analysis of the purity of the atracurium besylate substance, the content of related substances and impurities. According to Eur. Ph., the substance of atracurium besylate is identified by IR spectrophotometry (2.2.24) and liquid chromatography (2.2.29) (Eur. Ph., 2022, 2015–2018). Atracurium besylate is synthesized on the basis of tubocurarine. The reaction product is converted into atracurium besylate by reaction with benzyl chloride. Related substances in the composition of the atracurium besylate substance according to the recommendations of Eur. Ph. are analyzed using the method of liquid chromatography (LC). The chemical structure of atracurium besylate is a condensed aromatic heterocyclic system with a Nitrogen heteroatom, which is characterized by the formation of cis- and trans-isomers, which significantly complicates the analysis of the substance. The implementation of the highly selective and highly sensitive high-performance liquid chromatography (HPLC) method in the pharmaceutical analysis of substances – isoquinoline derivatives, using the example of atracurium besylate, remains relevant, since the high quality of the substance and medicines made on its basis guarantees the preservation of the health and life of patients.

The purpose – is adaptation of chromatographic conditions and HPLC research methods to confirm the purity of the atracurium besylate substance.

Material and methods. Samples of atracurium besylate substance, pharmacopoeial standard samples of the SPU of atracurium besylate for peak identification (contains impurities A1, A2, B, C1, C2, D1, D2, E, F, G, K); HPLC, DIONEX Ultimate 3000 chromatograph with UV detection (280 nm), BDS Hypersil C18 column, 250 x 4,6 x 5; computer analysis using the Chromeleon 7.2 SR 4 program.

Research results. Chromatographic study of the substance atracurium besylate was carried out by HPLC, which is not described in the modern literature, namely: the conditions for chromatography of the substance atracurium besylate were adapted – a buffer solution was proposed (mobile phase A (10,2 g of potassium dihydrogen phosphate R in 1 000 ml of water R, pH value 3,0±0,05 using phosphoric acid R), mobile phase A (methanol R – acetonitrile R – buffer solution (5:20:75, V/V/V) and mobile phase B (methanol R – acetonitrile R – buffer solution (30:20:50, V/V/V) were modified. The basic research methods regulated for the LC method according to Eur.Ph. using pharmacopoeial standard samples of the SPU were improved and adapted. The proposed column temperature is 25°C, the sample temperature is 10 °C. 6 unidentified impurities were detected in the composition of the test substance atracurium besylate.

Conclusion. According to the results of an experimental study of the atracurium besylate substance by HPLC, its purity was analyzed and 6 unidentified impurities were found, the content of which is not regulated by Eur. Ph. when analyzing by the LC method, which indicates the feasibility of implementing the HPLC method – a highly selective and highly sensitive method – in the practice of pharmaceutical analysis of isoquinolines.

Key words: isoquinoline, atracurium besylate, chromatographic analysis, high-performance liquid chromatography, unidentified impurities.

Вступ. Актуальність. Ізохінолінові алкалоїди утворюють одну з найбільших груп серед алкалоїдів. Вони класифікуються за хімічною структурою на бензилізохіноліни й апорфіни. Натеper відомо приблизно 2 500 ізохінолінових алкалоїдів, які в основному утворюються рослинами родин *Papaveraceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Fumariaceae* та *Ranunculaceae*. Ізохіноліновий алкалоїд стилопін (тетрагідрокоптисин) протоберберинового типу міститься в *Argemone mexicana* Linnaeus. Сполука є проміжним продуктом у біосинтетичному шляху бензофенантридинових алкалоїдів – сангвінарин, коптисин, який міститься у кореневищі *Coptis* (Kentaro et al., 2016). Алкалоїди ізохіноліну добувають із рослинної сировини дикорослих і культивованих рослин, як-от: трава мачка жовтого (*Glaucium flavum* Crantz), бульба Стефанії гладенької (*Stephania glabra* Miers), олійний сорт маку снодійного (*Papaver somniferum* Linnaeus) тощо. Насіння маку снодійного використовують в харчовій промисловості. Сухі коробочки маку снодійного знайшли своє використання в хіміко-фармацевтичній практиці для ізолювання алкалоїдів з медичними та фармацевтичними цілями.

Ізохінолінові алкалоїди мають різну фармакологічну активність. Так, алкалоїди опію виявляють знеболювальні, спазмолітичні, седативні, психотропні властивості (Asma et al., 2015, p. 407–420; Vadhel et al., 2023, p. 13220355).

Зважаючи на широкий спектр біологічної дії алкалоїдів та їхній вплив на організм людини, застосування похідних ізохіноліну як джерел даних біологічно активних речовин вважається перспективним у сучасній фармацевтичній практиці. Відомо, що фітопрепарати становлять величезну частину фармацевтичного ринку. Однак відсутність значної кількості параметрів стандартизації лікарських засобів

рослинного походження (далі – ЛЗРП) ускладнює їх використання у клінічній практиці та потрапляння на фармацевтичний ринок, що наголошує Всесвітня організація охорони здоров'я (далі – ВООЗ) (Sylvester S. Darvin et al., 2019, p. 19–20). Субстанція атракурію безилату, яка використовується у фармацевтичній практиці, має синтетичне походження, оскільки атракурій природного походження видобувається в мінімальних кількостях, які не забезпечують промислових масштабів виготовлення лікарських засобів.

Коли у виготовленні ЛЗРП використовують алкалоїди природного походження, стандартизація таких препаратів відкриває шлях до активізації їх фармацевтичного розроблення, еталонних показників і параметрів, які допомагають підтвердити цінність і якість лікарських засобів рослинного походження. Відсутність належної кількості стандартизованих методів аналізу ЛЗРП може призвести до появи на фармацевтичному ринку неякісних лікарських засобів із побічними ефектами. ЛЗРП потребують стандартизованого інструментарію для визначення ідентичності, чистоти та якості, який повинен бути технічно достатнім, ефективним і відповідати вимогам GMP (Зіменковський та ін., 2014, с. 25–50; Ніженковська та ін., 2020, с. 222–232; Syrotchuk et al., 2023, p. 151–157). Серед сучасних інструментальних методів, які активно впроваджуються у фармацевтичний аналіз ЛЗРП, є не часто використовувані методи та їх комбінації: вискоефективна рідинна хроматографія (далі – ВЕРХ), газова хроматографія – мас-спектрометрія (далі – ГХ-МС), атомно-абсорбційна спектрофотометрія (далі – ААС) та інші (Srivastava et al., 2024, p. e202405020).

Субстанція похідної ізохіноліну атракурій (2,2'-[1,5-пентадил-біс-[окси(3-оксо-3,1-про-

пандиіл)]-біс-[1-[3,4-диметоксифеніл)метил]-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил] ізохінолінія дибензенсульфонат) використовується у виробництві лікарських засобів – міорелаксантів периферійної дії. Атракурію безилат – це представник лікарських засобів – нейром’язових блокаторів недеполяризуючого типу. Атракурію безилат використовується для забезпечення розслаблення скелетних м’язів під час операції, під час штучної вентиляції легень, для сприяння ендотрахеальній інтубації (Kim et al., 1998, p. 872–878; Xiaorong et al., 2025, p. 234).

Державна фармакопея України (далі – ДФУ) не регламентує аналіз субстанції атракурію безилату. Eur. Ph. регламентує методи аналізу чистоти субстанції атракурію безилату, вміст споріднених речовин і домішок. Супровідні речовини у складі субстанції атракурію безилату, за рекомендаціями Eur. Ph., аналізують за допомогою методу РХ. УФ-детектування за 280 нм, методи 2.2.24/2.2.29) (Eur. Ph. монографія № 1970, 2022, 2015–2018).

Молекула атракурію здатна до хімічної деградації за реакцією Гофмана та підлягає гідролізу. Ці реакції є шляхами метаболізму атракурію (Ya-Jian Hu et al., 2020, p. 5910–5953; Yu et al., 2020, p. 2012–2027; Peng Peng et al., 2022, p. 3106–3114). Розроблено метод синтезу ізохінолінів у водному середовищі за використання металічних каталізаторів, органокаталітичних каталізаторів. Ізохіноліни отримують за допомогою каскадних реакцій (Di Mola et al., 2016, p. 60780–60786; Di Mola et al., 2019, p. 4820–4826; Thapa et al., 2019, p. 1025–1034; Yang et al., 2019, p. 2316–2324; Yoichi Hoshimoto et al., 2020, p. 182–186).

Субстанція атракурію безилату – це білий або жовтувато-білий гігроскопічний порошок, який розчинний у воді, ацетонітрилі, в етанолі (96%) та в метиленхлориді. За Eur. Ph., субстанцію атракурію безилату ідентифікують за допомогою методів ІЧ-спектрофотометрії (2.2.24) та рідинної хроматографії (2.2.29) (Eur. Ph., 2022, p. 2015–2018) (рис. 1).

Активний фармацевтичний інгредієнт (далі – АФІ) – атракурій безилат є сумішшю 10-ти стереоізомерів. Молекула атракурію містить чотири стереоцентри, які можуть утворити 16 структур. Утворюється 6 мезоструктур – структур, які можуть накладатися одна на одну. Це зменшує кількість із шістнадцяти до десяти стереоізомерів: три цис-цис-ізомери (енантіомерна пара, мезоструктура), чотири цис-транс-ізомери (дві енантіомерні пари), три транс-транс-ізомери (енантіомерна пара, мезоструктура) зі співвідношенням: цис-цис, цис-транс

і транс-транс-ізомерів – 10,5:6,2:1 (Martins et al., 2024, p. 3226–3239).

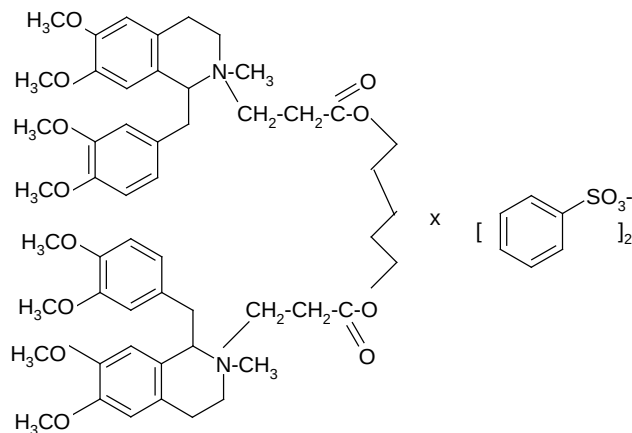


Рис. 1. Хімічна формула атракурію безилату

Субстанція атракурію безилат може містити не тільки оптичні ізомери, але й побічні продукти синтезу, споріднені речовини, домішки, продукти деградації молекул. Раніше нами були впроваджені в аналіз біологічно активних речовин високочутливі методи ядерного магнітного резонансу (далі – ЯМР), ВЕРХ і мас-спектрометрія, які недостатньо використовують у фармацевтичному аналізі (Welchinskaya et al., 2003, p. 20–25; Welchinska, 2016, p. 740–743; Вельчинська та ін., 2024, с. 168–174).

Тому використання у фармацевтичному аналізі атракурію як похідної ізохіноліну високоселективного та високочутливого методу ВЕРХ залишається актуальним. Субстанція атракурію безилату є складною хімічною сумішшю, що ускладнює її аналіз і підвищує вимоги до її якості.

Мета дослідження – адаптація хроматографічних умов і методик дослідження методом ВЕРХ для підтвердження якості субстанції атракурію безилату.

Матеріали та методи дослідження. Випробовувані зразки субстанції атракурію безилату, фармакопейні стандартні зразки ДФУ атракурію безилату для ідентифікації піків (містить домішки A1, A2, B, C1, C2, D1, D2, E, F, G, K); ВЕРХ, хроматограф “DIONEX Ultimate 3000” з УФ-детектуванням (280 нм) – за валідованою методикою (Eur. Ph., 2022, 2015–2018), колонка “BDS Hypersil C18”, 250 x 4,6 x 5; комп’ютерний аналіз за програмою “Chromeleon 7.2 SR 4”.

Результати дослідження та їх обговорення. За рекомендаціями Eur. Ph., чистота та вміст супровідних речовин субстанції атракурію у вигляді безилату синтетичного походження аналізують методом РХ (2.2.29) (Eur. Ph., 2022, 2015–2018).

Субстанція атракурію безилату розчинна у воді, ацетонітрилі. Випробовувану субстанцію рекомендовано розчиняти в рухомій фазі А: метанол R – ацетонітрил R – 10,2 г/л розчин калію дигідрофосфату R (5:20:75, V/V/V). Рухому фазу В готують так: ацетонітрил R – метанол R – 10,2 г/л розчин калію дигідрофосфату R (20:30:50, V/V/V). Значення рН 3.1 рухомої фази А та рухомої фази В досягається за допомогою фосфорної кислоти R. Стандартні розчини (а) та (б) готують так: стандартний розчин (а): розчиняють 50,0 мг субстанції в рухомій фазі А, доводять об'єм до 50,0 мл рухомою фазою А; стандартний розчин (б): розчиняють 0,100 г субстанції в рухомій фазі А, доводять об'єм до 10,0 мл рухомою фазою А.

Розчини порівняння (а), (б), (с), (д) та (е) готують так: розчин (а): розчиняють 50,0 мг атракурію безилату CRS у рухомій фазі А, доводять об'єм до 50,0 мл рухомою фазою А; розчин (б): розводять 1,0 мл розчину порівняння (а) до 100,0 мл рухомою фазою А; розчин (с): розчиняють 20,0 мг метилбензенсульфонату R в ацетонітрилі R і доводять об'єм до 100,0 мл рухомою фазою А тим самим розчинником, розводять 50 мкл розчину до 100,0 мл рухомою фазою А; розчин (д): розчиняють 2,0 мг атракурію для ідентифікації піків CRS (містить домішки А1, А2, В, С1, С2, D1, D2, Е, G та К) у 2,0 мл рухомої фази А; розчин (е): розчиняють 2,0 мг атракурію (для ідентифікації домішки F) CRS у 2,0 мл рухомої фази А (Eur. Ph., 2022, 2015).

Детектування виконують УФ-спектрофотометричним методом за 280 нм згідно з валідованою методикою (Eur. Ph., 2022, 2015–2018).

У складі субстанції атракурію безилату, за Eur. Ph., допускається присутність 10 специфікованих домішок з лімітованим вмістом: А, С, D, Е, F, G, H, I, J, K (Eur. Ph., 2022, 2015–2018).

Eur. Ph. установлено ліміти та корегувальні фактори на домішки:

- корегувальний фактор на домішку G: 0,5;
- ліміт для домішки Е – 1,5%;
- ліміт для домішок А, D – 1,5%;
- ліміт для домішки С – 1,0%;
- ліміт для домішок F, G – 1,0%;
- ліміт для домішок H, I, K – 1,0%.

Для неспецифікованих домішок встановлено ліміт 0,10%, разом – 3,5%.

Контроль специфікованих домішок виконують методом рідинної хроматографії (2.2.29) (Eur. Ph., 2022, 2015–2018).

З метою дослідження чистоти та виявлення супровідних речовин (специфікованих і неспецифікованих домішок) у випробовуваній субстанції

атракурію безилату нами проведено не описане в доступній релевантній літературі експериментальне дослідження методом ВЕРХ.

Комп'ютерний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою програми “Chromeleon 7.2 SR 4”. Усі процедури виконували за стандартизованими та валідованими фармакопейними методиками, модифікації умов хроматографування та методик – у межах параметрів, на які Фармакопея надає певні права.

Умови хроматографування: температура колонки – 25 °С, температура зразка – 10 °С, потік – 1,0 мл/хв, об'єм інжекції – 20 мкл, час хроматографування – 55 хв. УФ детектування виконували за 280 нм.

Колонка – “BDS Hypersil C18”, 250 x 4,6 x 5.

На хроматограмах з різним видом детектування (CD-, УФ- та інші) можна побачити, наскільки селективно відбувається розділення аналітичних сигналів АФІ та присутніх домішок. УФ-детектування забезпечує більш ретельний аналіз випробовуваної субстанції атракурію безилату.

Запропоновано використання буферного розчину такого складу: рухома фаза А (10,2 г калію дигідрофосфату R у 1 000 мл води R, рН розчину 3,0±0,05 за допомогою фосфорної кислоти R). Модифіковано склад рухомих фаз А і В: рухома фаза А: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (5:20:75, V/V/V), рухома фаза В: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (30:20:50, V/V/V).

Час хроматографування – 55 хв.

Розведення рухомих фаз А і В, градієнти представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Градієнтний режим хроматографування

Час	Рухома фаза А (% V/V)	Рухома фаза В (% V/V)
0	80	20
5	80	20
15	40	60
25	40	60
30	0	100
45	0	100
46	80	20
55	80	20
75	100	0

Методика приготування випробовуваного розчину. 10 мг випробовуваної субстанції атракурію безилату розчиняли в 10 мл рухомої фази А (концентрація 1 мг/мл).

Приготування розчинів порівняння А, Б, В, Г, Д.

Розчин порівняння фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату (розчин порівняння А).

50 мг фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату розчиняли в 50 мл рухомої фази А.

Розчин порівняння випробовуваного розчину атракурію безилату (розчин порівняння Б). 1,0 мл випробовуваного розчину перемішували у 100 мл рухомої фази А.

Розчин порівняння фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату для ідентифікації піків (розчин порівняння В). 2,0 мг фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату для ідентифікації піків (з домішками А1, А2, В, С1, С2, D1, D2, Е, G, К) розчиняли у 2 мл рухомої фази А.

Розчин порівняння фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату для ідентифікації домішки F (розчин порівняння Г). 2,0 мг фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату для ідентифікації домішки F розчиняли у 2 мл рухомої фази А.

Розчин порівняння Д. 1,0 мл розчину порівняння Б розчиняли у 20 мл рухомої фази А.

Для визначення сторонніх домішок використовували реактиви (чистоти для ВЕРХ): метанол, ацетонітрил, калію дигідрофосфат, воду для хроматографування, фосфорну кислоту (чистоти АR).

У таблиці 2 наведено результати дослідження розчину фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату.

Середнє значення, $P \leq 0,05$; $M \pm m$: М – середнє арифметичне, m – стандартна похибка. $P \leq 0,05$ – рівень значущості (t-критерій Стюдента). Визначено у Chromleon 7.2 SR 4.

Метод розрахунку, середнє значення: метод – нормалізація площ ($\% = (\text{площа піку} / \text{сумарна площа}) \times 100$).

Розрахунок середнього значення (з рис. 2): площі $12,490 + 74,969 + 113,065 = 200,524$; середнє $= 200,524 / 3 \approx 66,841$.

Хроматограма розчину фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату представлена на рисунку 2.

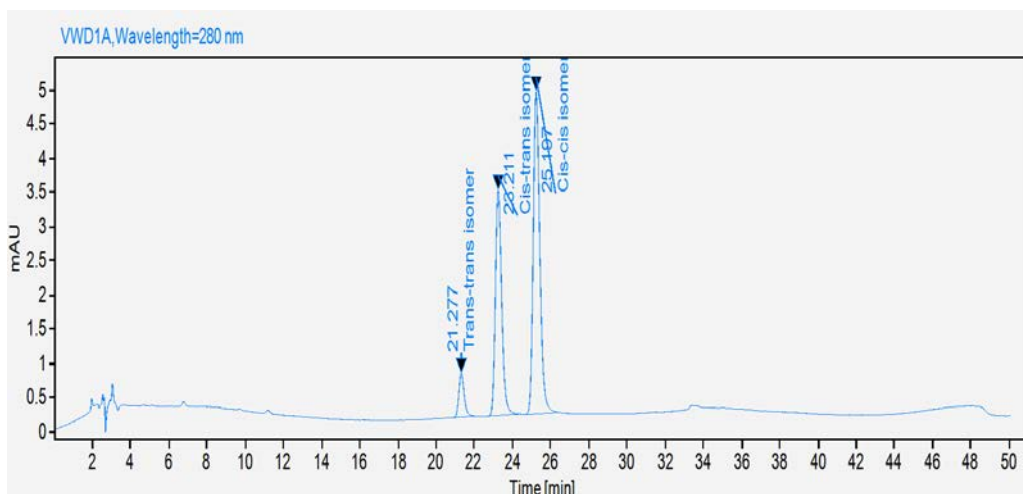


Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного зразка ДФУ атракурію безилату, аналітичні сигнали: транс-транс-ізомер атракурію ($R_t = 21,277$ хв, площа піку 12,490), цис-транс-ізомер атракурію ($R_t = 23,211$ хв, площа піку 74,969), цис-цис-ізомер атракурію ($R_t = 25,197$ хв, площа піку 113,065)

Таблиця 2

Хроматографічні характеристики фармакопейного стандартного зразка ДФУ атракурію безилату (ВЕРХ)

	Транс-транс-ізомер атракурію		Цис-транс-ізомер атракурію			Цис-цис-ізомер атракурію		
	R_t	Площина піку	R_t	Площина піку	R ($\geq 1,5$)	R_t	Площина піку	R ($\geq 1,5$)
	21,370	12,545	23,331	75,357	3,5	25,197	113,065	3,3
	21,374	12,317	23,335	75,393	3,5	25,352	113,020	3,3
	21,385	12,256	23,349	75,437	3,5	25,353	113,014	3,3
Середнє значення	21,376	12,373	23,338	75,396	3,5	25,301	113,033	3,3

Середнє значення площини піку (S) на хроматограмі стандартного зразка становить 66,841.

У дослідженні випробовуваного зразка субстанції атракурію отримано такі результати: на хроматограмі спостерігаються аналітичні сигнали, окрім транс-транс-ізомеру атракурію ($R_t = 21,153$ хв, площа піку 12,417), цис-транс-ізомеру атракурію ($R_t = 22,756$ хв, площа піку 13,042), цис-цис-ізомеру атракурію ($R_t = 24,611$ хв, площа піку 79,514),

а також специфікованих домішок А, С, Е, G, D та 6-ти неідентифікованих домішок (табл. 3–6; рис. 3).

Сумарний вміст супутніх речовин у складі випробовуваної субстанції атракурію відповідає фармакопейним вимогам: не більше 3,5-кратної суми площин піків, 3,5%.

3,5% для сумарного вмісту: ліміт за Eur. Ph. – сумарно $\leq 3,5\%$ (специфіковані: А, D, Е $\leq 1,5\%$; С, F, G, H, I, K $\leq 1,0\%$; неспецифіковані $\leq 0,10\%$). Розрахунок: сумарна площа домішок / площа АФІ $\times 100 \leq 3,5\%$.

Таблиця 3

Хроматографічні характеристики випробовуваного зразка атракурію (БЕРХ) – домішки Е, G, D

	Домішка Е		Домішка G		Цис-домішка D		Транс-домішка D		Σ ізомерів домішки D
	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Площина піку
	5,095	552,760	6,732	181,749	9,664	137,953	11,134	407,226	545,179
	5,099	553,039	6,732	182,036	9,659	138,437	11,129	407,170	545,607
	5,102	553,769	6,739	182,596	9,674	138,320	11,145	407,830	545,150
Середнє значення	5,099	553,189	6,734	182,127	9,666	138,237	11,136	407,409	545,645

Таблиця 4

Хроматографічні характеристики випробовуваного зразка атракурію (БЕРХ) – ізомери атракурію, домішки 1 та 2

	Домішка 1		Домішка 2		Транс-транс-ізомер атракурію		Цис-транс-ізомер атракурію		Цис-цис-ізомер атракурію	
	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку
	12,499	8,411	17,621	1,903	21,106	608,382	22,698	3 648,349	24,538	5 479,455
	12,492	8,425	17,614	1,896	21,089	608,259	22,677	3 646,452	24,512	5 477,171
	12,509	8,277	17,630	1,954	21,115	608,344	22,709	3 648,430	24,551	5 480,107
Середнє значення	12,500	8,371	17,622	1,918	21,103	608,362	22,695	3 647,744	24,534	5 478,911

Таблиця 5

Хроматографічні характеристики випробовуваного зразка атракурію (БЕРХ) – домішки А, С

	Домішка А (цис-цис-ізомер)		Домішка С (цис-ізомер)	
	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку
	29,102	18,897	31,254	37,002
	29,069	18,576	31,232	37,043
	29,114	19,051	31,262	37,218
Середнє	29,095	18,841	31,249	37,088

Таблиця 6

Хроматографічні характеристики випробовуваного зразка атракурію (БЕРХ) – неідентифіковані домішки 3–6

	Домішка 3		Домішка 4		Домішка 5		Домішка 6	
	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку	Rt	Площина піку
	31,816	1,429	34,519	1,157	34,980	2,351	35,988	4,519
	31,787	1,393	34,490	1,127	34,955	2,331	35,960	4,557
	31,822	1,457	34,527	1,125	34,983	2,357	36,001	4,470
Середнє	31,808	1,426	34,512	1,136	34,973	2,346	35,983	4,515

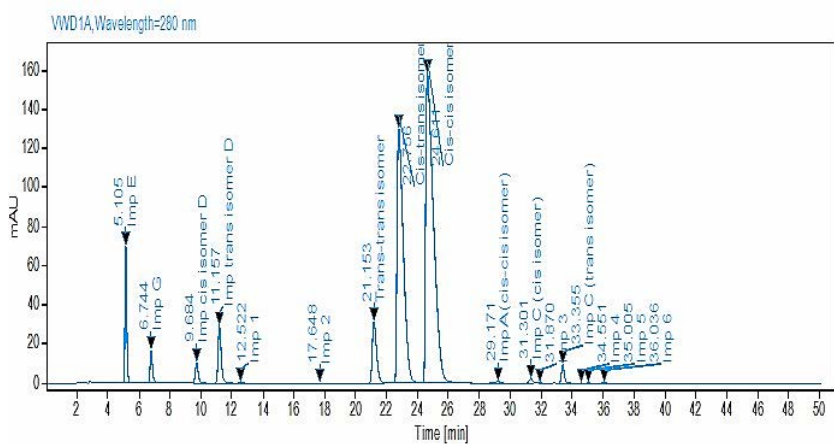


Рис. 3. Хроматограма розчину випробовуваного зразка субстанції атракурію, аналітичні сигнали: транс-транс-ізомер атракурію (Rt = 21,153 хв), цис-транс-ізомер атракурію (Rt = 22,756 хв), цис-цис-ізомер атракурію (Rt = 24,611 хв), специфіковані домішки A, C, E, G, D; 6 неідентифікованих домішок

Європейська фармакопея (метод РХ). Субстанція атракурію безилату	Дослідження методом ВЕРХ. Субстанція атракурію
Склад рухомих фаз А і В: рухома фаза А: метанол R – ацетонітрил R – 10,2 г/л розчин калію дигідрофосфату R (5:20:75, V/V/V); рухома фаза В: ацетонітрил R – метанол R – 10,2 г/л розчин калію дигідрофосфату R (20:30:50, V/V/V).	Склад рухомих фаз А і В: рухома фаза А: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (5:20:75, V/V/V); рухома фаза В: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (30:20:50, V/V/V).
Не використовують буферний розчин.	Склад буферного розчину – рухома фаза А (10,2 г калію дигідрофосфату R у 1 000 мл води R, рН розчину 3,0±0,05 досягається за допомогою фосфорної кислоти R).
Значення рН 3.1 рухомої фази А та рухомої фази В.	Значення рН 3,0±0,05 рухомої фази А та рухомої фази В.

Площини піків неідентифікованих домішок мають не перевищувати суму площини піків ізомерів атракурію (cis-cis, cis-trans, trans-trans) з розчину порівняння 01%. Методом розрахунку кількостей неідентифікованих домішок був метод нормалізації площ.

Отже, у процесі адаптації фармакопейних методик і умов хроматографування для аналізу атракурію безилату методом РХ для дослідження субстанції атракурію методом ВЕРХ нами були запропоновані такі модифікації:

Додаткові валідаційні дослідження не потрібні, оскільки дозволені зміни вже враховані в межах робастності методики, протестованої під час початкової валідації (Розділ 5.3.N.2 ДФУ).

За наведених умов хроматографування, з відповідними модифікаціями методик дослідження, метод ВЕРХ став доступним для аналізу субстанції атра-

курію, а виявлення 6-ох неідентифікованих домішок у складі випробовуваної субстанції атракурію, які є не регламентованими Eur. Ph., підтверджує доцільність використання цього методу для її поглибленого фармацевтичного аналізу.

Висновки. Високотехнологічний метод аналізу з високою ідентифікаційною здатністю ВЕРХ за УФ-детектування для селективного розділення аналітичних сигналів АФІ і присутніх домішок може бути використаний у дослідженні чистоти субстанції синтетичного походження атракурію безилату.

1. Запропоновано модифікації методик дослідження субстанції атракурію безилату, а саме: склад буферного розчину – рухома фаза А (10,2 г калію дигідрофосфату R у 1 000 мл води R, рН розчину 3,0±0,05 досягається за допомогою фосфорної кислоти R), які ґрунтуються на відповідних базових валідованих фармакопейних методиках. Розроблено склад рухомих фаз А і В: рухома фаза А: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (5:20:75, V/V/V), рухома фаза В: метанол R – ацетонітрил R – буферний розчин (30:20:50, V/V/V).

2. Метод ВЕРХ, як найбільш ефективний, дозволяє виявити у складі випробовуваних зразків субстанції атракурію безилату, окрім регламентованих Eur. Ph. стереоізомерів атракурію та специфікованих домішок, 6-ть неідентифікованих домішок, які не регламентовані Eur. Ph. та визначення яких не було реалізоване методом РХ.

3. Метод ВЕРХ порівняно з методом РХ дозволяє ідентифікувати неприпустимі домішки, навіть в низьких концентраціях (сумарно, не більше 3,5%). Це вказує на доцільність його імплементації як високоселективного та високотехнологічного методу у практику фармацевтичного аналізу похідних ізохіноліну.

ЛІТЕРАТУРА

- Asma Y. Khan, Gopinatha S. Kumar. Natural isoquinoline alkaloids: binding aspects to functional proteins, serum albumins, hemoglobin, and lysozyme. *Biophysical Reviews*. 2015. Vol. 7 (4). P. 407–420. DOI: 10.1007/s12551-015-0183-5.
- Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168.
- Di Mola A., Macchia A., Tedesco C., Pierri G., Palombi L., Filosa R., Massa, A. Synthetic Strategies and Cascade Reactions of 2-Cyanobenzophenones for the Access to Diverse 3,3-Disubstituted Isoindolinones and 3-Aryl-3-Hydroxyisoindolinones. *Chemistry Select*. 2019. Vol. 4. P. 4820–4826. DOI: 10.1002/slct.201901045.
- Di Mola A., Scorzelli F., Monaco G., Palombi L., Massa A. Highly diastereo- and enantioselective organocatalytic synthesis of new heterocyclic hybrids isoindolinone-imidate and isoindolinone-phthalide. *RSC Adv*. 2016. Vol. 6. P. 60780–60786.
- European Pharmacopoeia. 11-th ed. Council of Europe, Strasbourg : EDQM. 2022. Vol. 2. P. 2015–2018.
- Guilherme M. Martins, Felipe C. Braga, Pedro, P. de Castro, Timothy, J. Brocksom & Kleber, T. de Oliveira. Continuous flow reactions in the preparation of active pharmaceutical ingredients and fine chemicals. *Chemical Communications*. 2024. Vol. 60 (24). P. 3226–3239. DOI: 10.1039/D4CC00418C.
- Hu, Ya-Jian Li, Li-Xuan, Han, Jing-Chun, Min, Long, Li, Chuang-Chuang. Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019). *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120 (13). P. 5910–5953. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00045.
- Kentaro Hori, Shunsuke Okano, Fumihiko Sato. Efficient microbial production of stylopine using a *Pichia pastoris* expression system. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6(1). P. e22201. DOI: 10.1038/srep22201.
- Kim K.S., Chun Y.S., Chon S.U., Suh J.K. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia*. 1998. Vol. 53(9). P. 872–878. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1998.00492.x.
- Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Кучер М.М. Токсикологічна хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина». 2020. 3-є вид. переробл. та доп. С. 222–232.
- Peng Peng, Zhibo Zheng, Jun Yu, Xuezhi Gao, Jiangtao Yang, Chuanmeng Zhao, Fuli Zhang. Practical Process for synthesizing R-Tetrahydropapaverine – A Key Intermediate of Cisatracurium Besylate (Nimbex). *Organic Process Research & Development*. 2022. Vol. 26 (11). P. 3106–3114. DOI: 10.1021/acs.oprd.2c00243.
- Sylvester S. Darvin, Pandikumar P., Ignacimuthu S. Standardization of Natural Products and Drugs. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 3 (2). P. 19–20.
- Syrotchuk O. A., Musiienko I., Didukh I. R., Nizhenkovska I. V., Glushachenko O. O. Eco-friendly HPLC method for caffeine in dietary supplement determination using ethanol-water mobile phase and PFP-column. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 13 (8). P. 151–157. DOI: 10.7324/JAPS.2023.49358.
- Thapa P., Corral E., Sardar S., Pierce B. S., Foss F. W. Jr. Isoindolinone Synthesis: Selective Dioxane-Mediated Aerobic Oxidation of Isoindolines. *J. Org. Chem*. 2019. Vol. 84. P. 1025–1034. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01920.
- Vadhel A., Bashir S., Mir A. H., Girdhar M., Kumar D., Kumar A., Mohan A., Malik T., Mohan A. Opium alkaloids, biosynthesis, pharmacology and association with cancer occurrence. *Open Biol*. 2023. P. 13220355. DOI: 10.1098/rsob.220355.
- Vishal Srivastava, Praveen P. Singh, Surabhi Sinha, Pravin K. Singh, Deepak Kumar. Continuous-Flow Photochemistry: The Synthesis of Marketed Pharmaceutical Compounds. *Chemistry Select*. 2024. Vol. 9 (47). P. e202405020. DOI: 10.1002/slct.202405020.
- Welchinska E., Vilchynska V. New compound N1,N1'-(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*. 2016. Vol. 4. P. 740–743. DOI: 10.12955/cbup.v4.842.
- Welchinskaya H., Piecuszak B., Kovalenko E., Sharykina N., Getman K., Podgorsky V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiolohichnyy zhurnal – Journal of Microbiology (Kyiv, Ukraine)*. 1993. 2003. Vol. 65 (5). P. 20–25.
- Xiaorong Y., Tong B., Yuchao M., Xiaoyan Y., Zile G., Jing W., Xueyan L., Janar J., Hongwei H., Xiaolou M., Xiaofei S. An updated review of isoquinoline alkaloids: Biological activity and mode of action, structural modifications, and agricultural applications. *Industrial Crops and Products*. 2025. P. 234. DOI: 10.1016/j.indcrop.2025.121591.
- Yang Y., Li Y., Cheng C., Yang G., Wan S., Zhang J., Mao Y., Zhao Y., Zhang L., Li C., Tang Lei. Reductant-Free Aerobic Hydroxylation of Isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione Derivatives. *J. Org. Chem*. 2019. Vol. 84. P. 2316–2324. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02977.
- Yoichi Hoshimoto, Chika Nishimura, Yukari Sasaoka, Ravindra Kumar, Sensuke Ogoshi. Catalytic Synthesis of Isoquinolines via Intramolecular Migration of N-Aryl Sulfonyl Groups on 1,5-Yne-Imines, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2020. Vol. 93(2). P. 182–186. DOI: 10.1246/bcsj.20190301.
- Yu Y., Guan M., Zhao Y.-H., Wenlin Xie. Efficient Synthesis of Isoquinoline and Its Derivatives: From Metal Catalysts to Catalyst-free Processes in Water. *J. Gen. Chem*. 2020. Vol. 90 (10). P. 2012–2027. DOI: 10.1134/S1070363220100266.
- Xiaorong Y., Tong B., Yuchao M., Xiaoyan Y., Zile G., Jing W., Xueyan L., Janar J., Hongwei H., Xiaolou M., Xiaofei S. An updated review of isoquinoline alkaloids: Biological activity and mode of action, structural modifications, and agricultural applications. *Industrial Crops and Products*. 2025. 234. DOI: 10.1016/j.indcrop.2025.121591.
- Біологічна і біоорганічна хімія: підручник / Б. Зіменковський та ін. ; за ред. Б. Зіменковського, І. Ніженковської. Київ : Медицина, 2014. Т. 1. С. 25–150.

REFERENCES

- Asma, Y. Khan, & Gopinatha, S. Kumar. (2015). Natural isoquinoline alkaloids: binding aspects to functional proteins, serum albumins, hemoglobin, and lysozyme. *Biophysical Reviews*, 7 (4), 407–420. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0183-5>.
- Welchinska, O., Nizhenkovska, I., & Meleshko, R. (2024). Suchasni pidkhody do farmatsevtichnoho analizu metodom VERKH alkaloydu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 168–174. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>. [in Ukrainian].

- Di Mola, A., Macchia, A., Tedesco, C., Pierri, G., Palombi, L., Filosa, R. & Massa, A. (2019). Synthetic Strategies and Cascade Reactions of 2-Cyanobenzophenones for the Access to Diverse 3,3-Disubstituted Isoindolinones and 3-Aryl-3-Hydroxyisoindolinones. *Chemistry Select*, 4, 4820–4826. <https://doi.org/10.1002/slct.201901045>.
- Di Mola, A., Scorzelli, F., Monaco, G., Palombi, L. & Massa, A. (2016). Highly diastereo- and enantioselective organocatalytic synthesis of new heterocyclic hybrids isoindolinone-imidate and isoindolinone-phthalide. *RSC Adv.*, 6, 60780–60786. *European Pharmacopoeia*. 2022. (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM, II, 2015–2018.
- Martins, G.M., Braga, F.C., de Castro, P., Brocksom, T.J., & de Oliveira, K.T. (2024). Continuous flow reactions in the preparation of active pharmaceutical ingredients and fine chemicals. *Chemical Communications*, 60 (24), 3226–3239. <https://doi.org/10.1039/D4CC00418C>.
- Hu, Ya-Jian, Li, Li-Xuan, Han, Jing-Chun, Min, Long, & Li, Chuang-Chuang (2020). Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019). *Chemical Reviews*, 120 (13), 5910–5953. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00045>.
- Kentaro, Hori, Shunsuke, Okano, & Fumihiko, Sato (2016). Efficient microbial production of stylopine using a *Pichia pastoris* expression system. *Scientific Report*, 6 (1), e22201. <https://doi.org/10.1038/srep22201>.
- Kim, K.S., Chun, Y.S., Chon, S.U., & Suh, J.K. (1998). Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia*, 53 (9), 872–878. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1998.00492.x>.
- Nizhenkovska, I.V., Welchinska, O.V., & Kucher, M.M. (2020). Toksykologichna khimiya : pidruchnyk. 3-d ed. Kyiv: Medytsyna, 222–223 [in Ukrainian].
- Peng, Peng, Zhibo, Zheng, Jun, Yu, Xuezhi, Gao, Jiangtao, Yang, Chuanmeng, Zhao, & Fuli, Zhang (2022). Practical Process for synthesizing R-Tetrahydropapaverine – A Key Intermediate of Cisatracurium Besylate (Nimbex). *Organic Process Research & Development*, 26 (11), 3106–3114. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00243>.
- Sylvester S. Darvin, Pandikumar, P., Ignacimuthu, S. (2019). Standardization of Natural Products and Drugs. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 3 (2), 19 Sylvester S. Darvin 20.
- Syrotchuk, O.A., Musienko, I., Didukh, I.R., Nizhenkovska, I.V., & Glushachenko, O.O. (2023). Eco-friendly HPLC method for caffeine in dietary supplement determination using ethanol-water mobile phase and PFP-column. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 13 (8), 151–157. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.49358>.
- Thapa, P., Corral, E., Sardar, S., Pierce, B.S., & Foss, F.W. Jr. (2019). Isoindolinone Synthesis: Selective Dioxane-Mediated Aerobic Oxidation of Isoindolines. *J. Org. Chem.*, 84, 1025–1034. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01920>.
- Vadhel, A., Bashir, S., Mir, A.H., Girdhar, M., Kumar, D., Kumar, A., Mohan, A., Malik, T. & Mohan, A. (2023). Opium alkaloids, biosynthesis, pharmacology and association with cancer occurrence. *Open Biol.*, 13220355. <https://doi.org/10.1098/rsob.220355>.
- Vishal, Srivastava, Praveen, P. Singh, Surabhi, Sinha, Pravin, K. Singh, & Deepak, Kumar. (2024). Continuous-Flow Photochemistry: The Synthesis of Marketed Pharmaceutical Compounds. *Chemistry Select*, 9 (47), e202405020. <https://doi.org/10.1002/slct.202405020>.
- Welchinska, E., & Vilchynska, V. (2016). New compound N1,N1'-(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*, 4, 740–743. <https://doi.org/10.12955/cbup.v4.842>.
- Welchinskaya, H.V., Piecuszak, B., Kovalenko, E.A., Sharykina, N.I., Getman, K.I., & Podgorsky, V.S. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiologichnyy zhurnal – Journal of Microbiology (Kyiv, Ukraine: 1993)*. 65 (5), 20–25.
- Yang, Y., Li, Y., Cheng, C., Yang, G., Wan, S., Zhang, J., Mao, Y., Zhao, Y., Zhang, L., Li, C., & Tang, Lei. (2019). Reductant-Free Aerobic Hydroxylation of Isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione Derivatives. *J. Org. Chem.*, 84, 2316–2324. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02977>.
- Yoichi, Hoshimoto, Chika, Nishimura, Yukari, Sasaoka, Ravindra, Kumar, & Sensuke, Ogoshi. (2020). Catalytic Synthesis of Isoquinolines via Intramolecular Migration of N-Aryl Sulfonyl Groups on 1,5-Yne-Imines, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 93 (2), 182–186. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20190301>.
- Yu, Y., Guan, M., Zhao, Y.-H., & Wenlin, Xie. (2020). Efficient Synthesis of Isoquinoline and Its Derivatives: From Metal Catalysts to Catalyst-free Processes in Water. *J. Gen. Chem.*, 90 (10), 2012–2027. <https://doi.org/10.1134/S1070363220100266>.
- Xiaorong, Y., Tong, B., Yuchao, M., Xiaoyan, Y., Zile, G., Jing, W., Xueyan, L., Janar, J., Hongwei, H., Xiaolou, M., & Xiaofei, S. (2025). An updated review of isoquinoline alkaloids: Biological activity and mode of action, structural modifications, and agricultural applications. *Industrial Crops and Products*, 234. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121591>.
- Zimenkovsky, B.S., Muzychenko, V.A., Nizhenkovska, I.V., & Syrova, G.O. (2014). Biologichna i bioorganichna khimiya [Biological and bioorganic chemistry]. Kyiv: Medytsyna, 3-d ed., 1, 25–150 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 03.06.2025

Стаття прийнята до друку 14.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

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

Ніженковська І.В. – анотації, висновки, участь у написанні статті, корекція статті;

Мелешко Р.А. – експериментальні дослідження.

Електронна адреса для листування з авторами:

elena_www@ukr.net

UDC 615.322.014:581.19:547.39:582.991.1

Liudmyla SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS-AUTHOR ID: 57211311669

Svitlana MARCHYSHYN

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor 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-AUTHOR ID: 57410602600

Svitlana DANYLIV

PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy Ivano-Frankivsk National Medical University, Halyts'ka Street, 124, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000 (svetadanyliv@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-5307-2188

Larysa KRAVCHUK

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 (kravchuk(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5046-9910

SCOPUS-AUTHOR ID: 57218256256

Olha SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor, Department of Developmental Psychology and Counseling, Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, 2 Maxyma Kryvonosa Street, Ternopil, Ukraine, 46027 (olha.slob@tnpu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-9392-199X

SCOPUS-AUTHOR ID: 57226675686

To cite this article: Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Danyliv S., Kravchuk L., Slobodianiuk O. (2025). Doslidzhennia komponentnoho vmistu zhyrnykh kyslot u *Gerbera hybrida* [Analysis of the fatty acids composition of *Gerbera hybrida*]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 208–214, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-208>

ANALYSIS OF THE FATTY ACIDS COMPOSITION OF *GERBERA HYBRIDA*

Actuality. Compared to conventional pharmaceuticals, herbal medicines are generally more affordable and, in some cases, perceived as more effective for treating specific ailments. Consequently, the search for new medicinal plants remains highly relevant. Members of the *Gerbera* genus are known for their diverse biological activities, including anticancer, antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory, antiangiogenic, and cholesterol-lowering properties.

The aim of the study was to identify the qualitative composition and quantify the fatty acids present in *Gerbera hybrida* herb through GC/MS analysis.

Gerbera hybrida, belonging to the Asteraceae family, is a widely cultivated ornamental plant recognized for its vibrant and attractive flowers. The variety *Gerbera* “Queen Leen” is particularly appreciated in floristry and is often used as a cut flower for vase arrangements and decorative compositions. Despite its ornamental and potential medicinal value, research on this species remains limited.

Therefore, conducting a comprehensive phytochemical investigation of *Gerbera hybrida* is both relevant and timely.

The present study aimed to analyze the qualitative composition and quantitative content of fatty acids present in the raw plant material.

Material and methods. The material for the research was the herb of *Gerbera hybrida*, harvested in the Ternopil region (Ukraine) in 2024.

Identification and quantitative content of fatty acids in the studied medicinal plant raw materials was carried out by gas-liquid chromatography-mass spectrometry of fatty acid methyl esters using the Agilent 6890N/5973inert gas chromatography-mass spectrometry system (Agilent technologies, USA). Fatty acid methyl esters were identified using the NIST 08 mass spectrum library. Quantitative analysis was performed by adding an internal standard solution (30 µg/sample) to the studied samples. Nonadecanoic acid was used as an internal standard.

Research results. Some 11 fatty acids have been identified in *Gerbera hybrida* herb, and their quantitative content has been determined by gas chromatography. Accordingly, in the herb of *Gerbera hybrida*, unsaturated fatty acids dominated. Linoleic

(563,08±1,03 µg/g) and linolenic (681,06±1,37 µg/g) acids were the dominant unsaturated fatty acids in the raw material. The herb of *Gerbera hybrida* had the highest content of palmitic acid (567,99±1,98 µg/g) among saturated fatty acids.

Conclusion. As a result of the conducted study, the presence of fatty acids in the raw material of *Gerbera hybrida* was confirmed. The qualitative composition and quantitative content of these acids were analyzed using the GC/MS method. Both saturated and unsaturated fatty acids were identified in the herb, with linolenic, linoleic, and palmitic acids being the dominant components. The findings suggest that the herb of *Gerbera hybrida* represents a valuable source of fatty acids and may serve as a promising raw material for the development of new pharmaceutical preparations in the future.

Key words: *Gerbera hybrida*, herb, fatty acids, GC/MS.

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

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

Світлана ДАНИЛІВ

кандидат біологічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 124, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000 (svetadanyliv@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-5307-2188

Лариса КРАВЧУК

кандидат біологічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kravchuk(@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5046-9910

SCOPUS: 57218256256

Ольга СЛОБОДЯНЮК

доктор філософії із психології, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри психології розвитку та консультування, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, вул. М. Кривоноса, 2, Тернопіль, Україна, 46027 (olha.slob(@tpnu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-9392-199X

SCOPUS: 57226675686

Бібліографічний опис статті: Слободянюк Л., Марчишин С., Данилів С., Кравчук Л., Слободянюк О. (2025). Дослідження жирнокислотного складу *Gerbera hybrida*. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 208–214, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-208>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ *GERBERA HYBRIDA*

Актуальність. Порівняно зі звичайними фармацевтичними препаратами рослинні ліки зазвичай є більш доступними, а в деяких випадках сприймаються як більш ефективні для лікування захворювань. Отже, пошук нових лікарських рослин залишається актуальним.

Представники роду гербер відомі своєю різноманітною біологічною активністю, зокрема й протираковими, антипроліферативними, антиоксидантними, протизапальними, антиангіогенними та гіпохолестеринемічними властивостями. Гербера гібридна належить до рослин родини айстрових та є культивованою декоративною рослиною, відомою своїми яскравими та привабливими квітками. Сорт герberi “Queen Leen” особливо цінується у флористиці та часто використовується для декоративних композицій. Незважаючи на їхню декоративну та потенційну лікарську цінність, дослідження цього виду залишаються обмеженими. Тому проведення комплексного фітохімічного дослідження герberi гібридної є актуальним і своєчасним.

Метою дослідження – аналіз якісного складу та кількісного вмісту компонентів жирних кислот, які присутні в досліджуваній рослинній сировині герberi гібридної.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження була трава герberi гібридної, зібрана в Тернопільській області (Україна) у 2024 році.

Ідентифікацію та кількісний вміст компонентів жирних кислот у досліджуваній лікарській рослинній сировині проводили методом газорідинної хроматографії з мас-спектрометрією метилових естерів жирних кислот, з використанням інертної газової хромато-мас-спектрометрії Agilent 6890N/5973 (Agilent technologies, США). Метилієві естери жирних кислот ідентифікували за допомогою бібліотеки мас-спектрів NIST 08. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту (30 мкг/зразок) до досліджуваних зразків. Як внутрішній стандарт використовували нонадеканову кислоту.

Результати дослідження. У траві герberi гібридної було ідентифіковано 11 жирних кислот, встановлено їх кількісний вміст за допомогою газової хроматографії. У траві герberi гібридної переважали ненасичені жирні кислоти. Лінолева ($563,08 \pm 1,03$ мкг/г) та ліноленова ($681,06 \pm 1,37$ мкг/г) кислоти були панівними ненасиченими жирними кислотами в досліджуваній сировині. Встановлено, що найвищий вміст у траві герberi гібридної серед насичених жирних кислот становила пальмітинова кислота ($567,99 \pm 1,98$ мкг/г).

Висновок. У результаті проведеного дослідження було підтверджено наявність жирних кислот у сировині герberi гібридної. Якісний склад і кількісний вміст цих кислот було проаналізовано методом газової хроматографії з мас-спектрометрією (ГХ/МС). У траві було ідентифіковано як насичені, так і ненасичені жирні кислоти, серед яких компонентами, що домінували, були ліноленова, лінолева та пальмітинова кислоти. Отримані результати свідчать про те, що трава герberi гібридної є цінним джерелом жирних кислот, може слугувати перспективною сировиною для розроблення нових фармацевтичних препаратів у майбутньому.

Ключові слова: *Gerbera hybrida*, трава, жирні кислоти, ГХ/МС.

Introduction. Actuality. Herbal medicines are plant-derived natural products that have long been used in traditional and regional healing practices for the management of different health conditions. These preparations are usually composed of complex mixtures of organic compounds, which may originate from any raw or processed part of the plant. Compared to conventional pharmaceuticals, herbal therapies are often considered more affordable and are sometimes regarded as more effective in addressing specific disorders (Feshchenko et al., 2021; Budniak et al., 2022).

The Asteraceae family, which includes nearly 1,600 genera and about 2,500 species across the globe, is considered one of the largest groups of flowering plants. Throughout history, members of this family have been extensively studied and documented for their valuable role in traditional medicine, largely due to their wide variety of therapeutic uses (Rolnik & Olas, 2021).

For example, it is known that *Gerbera jamesonii*, a member of the Asteraceae family, is known to possess a wide range of biological activities, including anticancer, antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory, antiangiogenic, and cholesterol-lowering effects (Negm El-Dein et al., 2023). *Gerbera anandria* is a perennial species belonging to the *Gerbera* genus, recognized as a traditional medicinal plant in China and extensively cultivated across the country. In Chinese folk medicine, it has been employed for the treatment of coughs, throat irritations, and as an anti-inflammatory and detoxifying agent. Additionally, it is traditionally used for managing rheumatic pain, joint disorders, bruises, sprains, and dysentery (He et al., 2014).

Gerbera (*Gerbera hybrida*), a member of the Asteraceae family, is a popular ornamental plant known for its striking blooms. These flowers come in a broad spec-

trum of colors, including yellow, orange, pink, crimson, red, purple, and white. The variety *Gerbera* “Queen Leen” is especially valued in floristry, frequently used as a cut flower for vases and decorative floral compositions (Dissanayake et al., 2009). However, limited research has been conducted on this species. Therefore, investigating the biological and phytochemical characteristics of *Gerbera hybrida* grown in Ukraine could provide valuable insights into its chemical composition and potential pharmacological applications.

The aim of the study was to identify the qualitative composition and quantify the fatty acids present in *Gerbera hybrida* herb through GC/MS analysis.

Materials and methods of the study. *Gerbera hybrida* herb was collected in the Ternopil region (Ukraine) in 2024. The identity of the plant was verified by Prof. Svitlana Marchyshyn Department of Pharmacognosy and Medical Botany (TNMU, Ternopil, Ukraine) (Budniak et al., 2021).

GC/MS determination of fatty acids. GC/MS analysis of fatty acids was performed using gas chromatograph Agilent 6890N with mass detector 5973 inert (Agilent Technologies, USA). Samples were analyzed on a silica capillary column HP-5MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 mkm, Agilent Technologies, USA). The interface was operated at 250 and 380 °C respectively. The initially set up oven temperature at 60 °C for 4 min, then at the rate of 4 °C/min raised to 250 °C and kept at this point for 6 min and maintained at a final temperature for 7 min. The carrier gas was used helium at a constant flow rate of 1,0 ml/min. The sample with a volume of 1 µl was injected in a splitless mode using a 7683 series Agilent Technologies injector. Detection was performed in scan mode in the range (38–400 m/z) (Atolani et al., 2015).

Sample preparation with pre-column derivatization. Samples of herbal raw materials were ground into a powder by laboratory mill and about 0,5 g (accurately mass) were selected and placed into a glass vial. Then 3,3 ml of reacting mixture (methanol: toluene: sulfuric acid (44:20:2 v/v)) with 1,7 ml of internal standard solution (nonadecanoic acid in heptane solution) was added. The obtained samples were stood at 80 °C for 2 hours, refrigerated and centrifuged for 10 minutes at 5 000 rpm. It was taken 0,5 ml of the upper heptane phase, which contains methyl esters of fatty acids (Slobodianiuk et al., 2022; Khvorost et al., 2023; Olefirenko & Kyslychenko, 2024).

The compositions of the product obtained were identified by comparison of their mass-spectrums with data obtained from the NIST 2008 database. The quantitative content of fatty acids was done using the internal standard of nonadecanoic acid in heptane solution added to the sample.

Research results and their discussion. The findings on the fatty acid composition of *Gerbera hybrida* grass are summarized in table and illustrated in fig.

Chromatographic analysis of *Gerbera hybrida* raw material revealed the presence of 11 fatty acids in the plant's herb, including 9 saturated and 2 unsaturated types (fig., tab.).

In the analyzed *Gerbera hybrida* herb, saturated fatty acids were slightly predominant, accounting for 1 244,14 µg/g (53,09% of the total fatty acid content), while unsaturated fatty acids made up 1 099,32 µg/g (46,91% of the total fatty acid content) (tab.).

Among the saturated fatty acids identified in the analyzed herb, palmitic acid was the most abundant, with a concentration of $(567,99 \pm 1,98)$ µg/g, accounting for 24,24% of the total amount of detected saturated fatty acids. Palmitic acid, a saturated fatty acid, is the main component of refined palm oil (Anushree et al., 2017). Over the past few decades, several studies have raised concerns regarding the potential adverse health effects of palm oil, primarily due to its high palmitic acid content. In animal models, diets enriched with palm oil have been shown to impair glucose tolerance by reducing insulin sensitivity (Fattore & Fanelli, 2013; Molfino et al., 2014; Mancini et al., 2015). Nevertheless, some reports in the literature indicate that palmitic acid may also exhibit anti-inflammatory and antitumor properties (Das, 2006; Xu et al., 2016).

Among the unsaturated fatty acids identified in the analyzed raw material of hybrid gerbera were linoleic $(563,08 \pm 1,03)$ µg/g and linolenic $(681,06 \pm 1,37)$ µg/g acids (tab.). These compounds are essential for maintaining the structural integrity and functional activity of cell membranes. Additionally, unsaturated fatty acids act as endogenous mediators in cellular signaling processes, play a key role in regulating gene expression, and serve as metabolic precursors for the synthesis of eicosanoids (Mercola & D'Adamo, 2023).

Linoleic acid is recognized as a key structural component of human tissues and is classified as an essential fatty acid. Moderate intake of this polyunsaturated compound has been linked to a decreased risk of developing

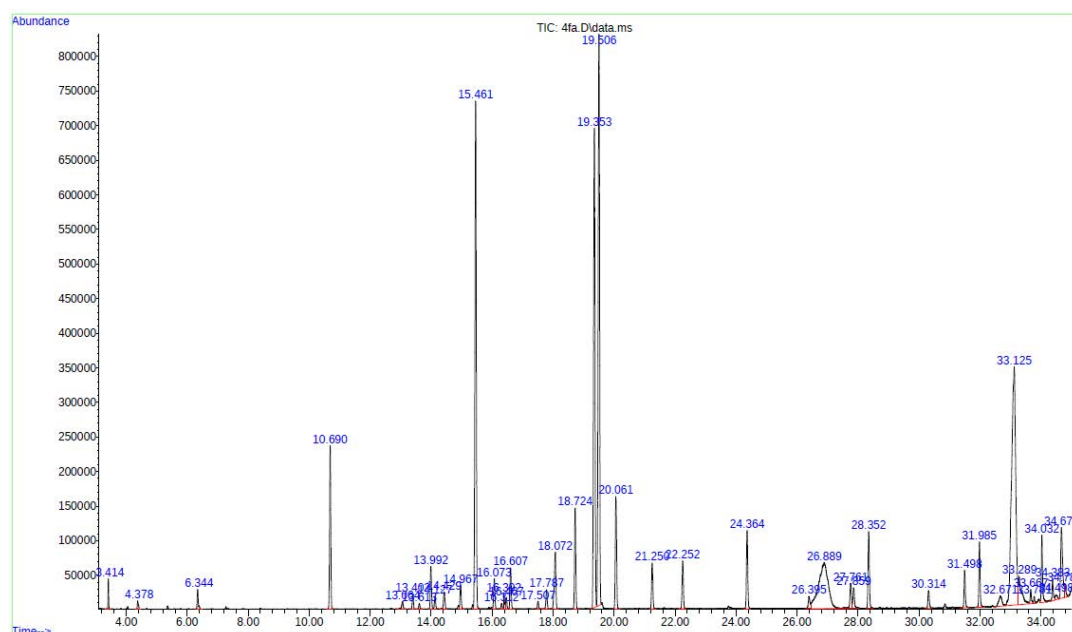


Fig. Chromatographic profile of fatty acid methyl esters in *Gerbera hybrida* herb

Table

The qualitative composition and quantitative content of fatty acids of *Gerbera hybrida* raw material

№	Fatty acid name	RT, min	Fatty acid content, µg/g	Content (in %) of fatty acids from the total number of identified
Saturated fatty acids				
1.	Lauric acid	6,35	17,59±0,21	0,75
2.	Myristic acid	10,69	158,22±0,67	6,75
3.	Palmitic acid	15,46	567,99±1,98	24,24
4.	Margaric acid	17,79	19,34±0,34	0,82
5.	Stearic acid	20,07	121,32±0,92	5,18
6.	Nonadecanoic acid	22,26	Internal standart	
7.	Arachidic acid	24,36	84,18±0,57	3,59
8.	Hexacosanoic acid	27,76	32,78±0,42	1,40
9.	Behenic acid	28,35	84,97±0,61	3,63
10.	Lignoceric acid	31,98	12,93±0,43	0,55
Unsaturated fatty acids				
11.	Linoleic acid	19,36	563,08±1,03	24,03
12.	Linolenic acid	19,52	681,06±1,37	29,06
Total			2 343,46	100
The total amount of unsaturated fatty acids			1 244,14	53,09
The total amount of saturated fatty acids			1 099,32	46,91

atherosclerosis, hypercholesterolemia, migraines, and various chronic disorders (Ramsden et al., 2021; Wang et al., 2023). Linoleic and linolenic acids are classified as essential fatty acids and serve as fundamental constituents of dietary oils. Among these, omega-3 and omega-6 fatty acids are of particular importance. In human nutrition, the composition and type of fatty acids consumed are often more significant than the overall quantity of fat intake (De Lorgeril et al., 2001; Czumaj & Śledziński, 2020).

The study results suggest that *Gerbera hybrida* holds significant potential as a valuable plant species, given the crucial role that fatty acids play in numerous biological and physiological processes.

Conclusions. Using the GC/MS method, the qualitative composition and quantitative content of fatty

acids in the herb of *Gerbera hybrida* were determined. A total of 11 fatty acids were identified in the raw material. Unsaturated fatty acids predominated, accounting for 53,09% of the total fatty acid content. The major unsaturated fatty acids were linolenic and linoleic acids, with concentrations of 681,06 µg/g (29,06% of total fatty acids) and 563,08 µg/g (24,03% of total fatty acids), respectively. Among the saturated fatty acids, palmitic acid had the highest content (567,99 µg/g).

These findings indicate that *Gerbera hybrida* is a promising plant species, given the essential role of fatty acids in various biological functions. Based on the obtained results, further pharmacological screening and the development of standardization parameters for *Gerbera hybrida* herb are planned.

BIBLIOGRAPHY

- Anushree S., André M., Guillaume D., Frédéric F. Stearic sunflower oil as a sustainable and healthy alternative to palm oil. A review. *Agronomy for Sustainable Development*. 2017. Vol. 37. P. 18. DOI: 10.1007/s13593-017-0426-x.
- Atolani O., Adeniyi O., Kayode O. O., Adeosun C. B. Direct preparation of fatty acid methyl esters and determination of in vitro antioxidant potential of lipid from fresh *Sebal causarium* Seed. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2015. Vol. 5. P. 24–28. DOI: 10.7324/JAPS.2015.50305.
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Demydiak O., Dakhym I. Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*. 2021. Vol. 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. Vol. 69 (2). P. 437–446. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e83705.
- Czumaj A., Śledziński T. Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (2). P. 356. DOI: 10.3390/nu12020356.
- Das U. N. Biological significance of essential fatty acids. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2006. Vol. 54. P. 309–319.
- De Lorgeril M., Salen P., Laporte F., De Leiris J. Alpha-linolenic acid in the prevention and treatment of coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2001. Vol. 3. P. D26–D32. DOI: 10.1016/S1520-765X(01)90115-4.
- Dissanayake G. K. G. S. D., Senevirathna C. N., Kirthisinghe J. P., Krishnarajah S. A. Study on extending vase life of Lotus using different vase solutions. *Proceedings of the National Symposium on Floriculture Research*. 2009. P. 30–38.

- Fattore E., Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: A review on cardiovascular effects and carcinogenicity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013. Vol. 64. P. 648–659.
- Feshchenko H., Oleshchuk O., Slobodianiuk L., Milian I. Study of *Epilobium angustifolium* L. amino acids content by HPLC method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 6 (34). P. 85–90. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249836.
- He F., Wang M., Gao M., Zhao M., Bai Y., Zhao C. Chemical composition and biological activities of *Gerbera anandria*. *Molecules*. 2014. Vol. 19 (4). P. 4046–4057. DOI: 10.3390/molecules19044046.
- 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. Vol. 70 (4). P. 1231–1238. DOI: 10.3897/pharmacia.70.e111279.
- Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 17339–17361. DOI: 10.3390/molecules200917339.
- Mercola J., D'Adamo C. R. Linoleic Acid: A Narrative Review of the Effects of Increased Intake in the Standard American Diet and Associations with Chronic Disease. *Nutrients*. 2023. Vol. 15 (14). P. 3129. Doi 10.3390/nu15143129.
- Molfino A., Gioia G., Fanelli F., Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*. 2014. Vol. 6 (10). P. 4058–4072. DOI: h10.3390/nu6104058.
- Negm El-Dein S., Hussein A., Abu-Bakr M. S., Negm El-Dein A., Awad H. M., Ragab E. A. Phytochemical analysis and determination of antioxidant, anticholesterol, anti-inflammatory and anti-proliferative activities of *Gerbera jamesonii* flowers. *Advances in Traditional Medicine*. 2023. Vol. 23 (3). P. 863–875. DOI: 10.1007/s13596-022-00659-x.
- Olefirenko A. O., Kyslychenko V. S. Research of the fatty acid composition of russell's lisianthus herb. *Odesa Medical Journal*. 2024. Vol. 6 (191). P. 92–95. DOI: 10.32782/2226-2008-2024-6-16.
- Ramsden C. E., Zamora D., Faurot K. R., MacIntosh B., Horowitz M., Keyes G. S. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: Randomized controlled trial. *The British Medical Journal*. 2021. Vol. 374. P. n1448.
- Rolnik A., Olas B. The plants of the *Asteraceae* family as agents in the protection of human health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (6). P. 3009. DOI: 10.3390/ijms22063009.
- Slobodianiuk L., Budniak L., Feshchenko H., Sverstiuk A., Palaniza Y. Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69 (1). P. 167–174. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e76687.
- Wang Q., Zhang H., Jin Q., Wang X. Effects of dietary plant-derived low-ratio linoleic acid/alpha-linolenic acid on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Foods*. 2023. Vol. 12 (16). P. 3005.
- Xu W., Guo Y. B., Li X., He M.-R., Liu S.-de. Palmitic acid induces hepatocellular oxidative stress and activation of inflammasomes. *Journal of Southern Medical University*. 2006. Vol. 36 (5). P. 655–659.

REFERENCES

- Anushree, S., André, M., Guillaume, D., & Frédéric, F. (2017). Stearic sunflower oil as a sustainable and healthy alternative to palm oil. A review. *Agronomy for Sustainable Development*, 37, 18. <https://doi.org/10.1007/s13593-017-0426-x>.
- Atolani, O., Adeniyi, O., Kayode, O.O., & Adeosun, C.B. (2015). Direct preparation of fatty acid methyl esters and determination of in vitro antioxidant potential of lipid from fresh *Sebal causarium* Seed. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5, 24–28. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50305>.
- Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O., & Dakhym, I. (2021). Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*, 68(2), 441–448. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e67052>.
- 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>.
- Czumaj, A., & Śledziński, T. (2020). Biological role of unsaturated fatty acid desaturases. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>.
- Das, U.N. (2006). Biological significance of essential fatty acids. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 309–319.
- De Lorgeril, M., Salen, P., Laporte, F., & De Leiris, J. (2001). Alpha-linolenic acid in the prevention and treatment of coronary heart disease. *European Heart Journal*, 3, D26 – D32. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(01\)90115-4](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90115-4).
- Dissanayake, G.K.G.S.D., Senevirathna, C.N., Kirthisinghe, J.P., & Krishnarajah, S.A. (2009). Study on extending vase life of Lotus using different vase solutions. *Proceedings of the National Symposium on Floriculture Research*, 30–38.
- Fattore, E., & Fanelli, R. (2013). Palm oil and palmitic acid: A review on cardiovascular effects and carcinogenicity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64, 648–659.
- 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>.
- He, F., Wang, M., Gao, M., Zhao, M., Bai, Y., & Zhao, C. (2014). Chemical composition and biological activities of *Gerbera anandria*. *Molecules*, 19 (4), 4046–4057. <https://doi.org/10.3390/molecules19044046>.
- 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>.
- Mancini, A., Imperlini, E., Nigro, E., Montagnese, C., Daniele, A., Orrù, S., & Buono, P. (2015). Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*, 20, 17339–17361. <https://doi.org/10.3390/molecules200917339>.
- Mercola, J., & D'Adamo, C.R. (2023). Linoleic Acid: A Narrative Review of the Effects of Increased Intake in the Standard American Diet and Associations with Chronic Disease. *Nutrients*, 15 (14), 3129. <https://doi.org/10.3390/nu15143129>.
- Molfino, A., Gioia, G., Fanelli, F., & Muscaritoli, M. (2014). The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*, 6 (10), 4058–4072. <https://doi.org/10.3390/nu6104058>.

Negm El-Dein, S., Hussein, A., Abu-Bakr, M.S., Negm El-Dein, A., Awad, H.M., & Ragab, E.A. (2023). Phytochemical analysis and determination of antioxidant, anticholesterol, anti-inflammatory and anti-proliferative activities of *Gerbera jamesonii* flowers. *Advances in Traditional Medicine*, 23 (3), 863–875. <https://doi.org/10.1007/s13596-022-00659-x>.

Olefrenko, A.O., & Kyslychenko, V.S. (2024). Research of the fatty acid composition of russell's lisianthus herb. *Odesa Medical Journal*, 6 (191), 92–95. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-16>.

Ramsden, C.E., Zamora, D., Faurot, K.R., MacIntosh, B., Horowitz, M., & Keyes, G.S. (2021). Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: Randomized controlled trial. *The British Medical Journal*, 374, n1448.

Rolnik, A., & Olas, B. (2021). The plants of the *Asteraceae* family as agents in the protection of human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (6), 3009. <https://doi.org/10.3390/ijms22063009>.

Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sverstiuk, A., & Palaniza, Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*, 69 (1), 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>.

Wang, Q., Zhang, H., Jin, Q., & Wang, X. (2023). Effects of dietary plant-derived low-ratio linoleic acid/alpha-linolenic acid on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Foods*, 12 (16), 3005.

Xu, W., Guo, Y.B., Li, X., He, M.-R., & Liu, S.-de. (2006). Palmitic acid induces hepatocellular oxidative stress and activation of inflammasomes. *Journal of Southern Medical University*, 36 (5), 655–659.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2025

Стаття прийнята до друку 24.11.2025

Опублікована 29.12.2025

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

Authors' contribution:

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

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

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

Kravchuk L. – material collection, writing the article, final approval of the article;

Slobodianiuk O. – material processing, research methods, editing the article.

Email address for correspondence with authors:

husaklv@tdmu.edu.ua

UDC 547.979.8.061/.062:615.454.1:665.3

Volodymyr HRUDKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (hrudko.volodymyr@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2221-7887

SCOPUS: 56127802200

Halyna MELNYK

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Director of Medico-Pharmaceutical Firm "Harmony-2000", Ruska Street, 17/4, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (Garmoniaboss@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4333-2094

SCOPUS: 56896031200

Olesia PEREPELYTSIA

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

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 57222552006

Mykhaylo BRATENKO

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor at the Department of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (bratenko.mykhailo@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6849-0948

SCOPUS: 6603687253

Vladyslav CHAYUN

5th year Student of Pharmacy, Faculty of Medicine and Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0009-0002-9168-4833

To cite this article: Hrudko V., Melnyk H., Perepelytsia O., Bratenko M., Chayun V. (2025). Identyfikatsiia ta kilksne vyznachennia karotynoidiv u skladi ranozahoivualnoi mazi z oblipykhovoiu oliieiu [Identification and Quantitative Determination of Carotenoids in the Wound-healing ointment with Sea Buckthorn oil]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 215–222, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-215>

IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF CAROTENOIDS IN THE WOUND-HEALING OINTMENT WITH SEA BUCKTHORN OIL

Actuality. Carotenoids are known as important bioactive components of Sea Buckthorn's oil, which ensure its wound-healing activity. These agents are known as active substances of various wound-healing compositions, as they provide a complex treatment for damaged tissues, contributing to their fast recovery and protecting the affected skin from inflammation and infection. Reliable scientific methods for the determination of bioactive compounds should be developed to ensure high quality of the extemporaneously-made medications with due respect to their cost-efficiency and technical accessibility of lab control devices. This work focuses on the elaboration of such a method for qualitative and quantitative determination of carotenoids in extemporaneously-made ointments with Sea Buckthorn oil.

The aim of the study is to develop a method for identification and quantification of carotenoids in a wound-healing ointment with Sea Buckthorn oil, which can be used for quality control of drug stores' extemporaneous-made compositions.

Material and methods. This investigation was conducted using an extemporaneously-made wound-healing ointment produced at a "Harmony-2000" drug store in Chernivtsi, Ukraine. The identification and quantitative determination of the carotenoids was performed using VIS-spectrophotometry and thin-layer chromatography.

Research results. It has been shown that a single-wave direct light-absorption spectrophotometry with an external standard can be used for quantification of the content of total carotenoids in terms of β -carotene in a Sea Buckthorn oil-containing ointment. Since additional components of the ointment do not absorb light within the spectral range used in the present investigation, they do not interfere

with the accuracy of the analysis. The original sample processing method reported in this article ensures a complete statistical uncertainty of $\pm 0,725\%$. The study revealed that the total carotenoid content in the ointment in terms of β -carotene was $0,1897 \pm 0,00075$ mg/g.

Conclusion. An economically expedient method of quantification of total carotenoids in terms of β -carotene in a wound-healing ointment with Sea Buckthorn oil has been developed for the conditions of extemporaneous production. The validity of the method in terms of linearity was verified and confirmed. It was found that the total content of carotenoids in terms of β -carotene in a series of wound healing ointment made by "Harmony-2000" was $0,1897 \pm 0,00075$ mg/g.

Key words: carotenoids, Sea Buckthorn ointment, identification, quantitative determination.

Володимир ГРУДЬКО

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

ORCID: 0000-0003-2221-7887

SCOPUS: 56127802200

Галина МЕЛЬНИК

доктор фармацевтичних наук, фармацевтичний директор медико-фармацевтичної фірми «Гармонія-2000», вул. Руська, 17/4, м. Чернівці, Україна, 58000 (Garmoniaboss@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4333-2094

SCOPUS: 56896031200

Олеся ПЕРЕПЕЛИЦЯ

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

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 57222552006

Михайло БРАТЕНКО

доктор хімічних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 bratenko.mykhailo@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6849-0948

SCOPUS: 6603687253

Владислав ЧАЮН

студент 5-го курсу медико-фармацевтичного факультету, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

ORCID: 0009-0002-9168-4833

Бібліографічний опис статті: Грудько В., Мельник Г., Перепелиця О., Братенко М., Чаюн В. (2025). Ідентифікація та кількісне визначення каротиноїдів у складі ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 215–222, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-215>

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРОТИНОЇДІВ У СКЛАДІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ МАЗІ З ОБЛІПИХОВОЮ ОЛІЄЮ

Актуальність. Серед арсеналу біологічно активних речовин, які зумовлюють фармакологічну активність обліпихової олії, значна роль належить каротиноїдам. Застосування обліпихової олії у складі ранозагоювальних мазей забезпечує комплексну дію на ушкоджені тканини, сприяє швидшому відновленню шкірного покриву, зменшенню запалення та захисту від інфекцій. Для стандартизації лікарських засобів необхідні науково обґрунтовані методики визначення біологічно активних речовин, тому розробленню методик ідентифікації та кількісного аналізу каротиноїдів у складі мазей з обліпиховою олією присвячена ця робота.

Мета дослідження – розробити методики ідентифікації та кількісного визначення каротиноїдів у складі ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією, які придатні для контролю якості серій мазей, виготовлених екстемпорально в умовах аптеки.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження слугувала мазь ранозагоювальна з олією обліпихи, виробництва аптеки «Гармонія-2000» (місто Чернівці), предметом дослідження – ідентифікація та кількісне визначення каротиноїдів у мазі з обліпиховою олією. Для ідентифікації та кількісного аналізу каротиноїдів у досліджуваних зразках (мазі й олії) застосовували

спектрофотометрію, у видимій області спектра, та тонкошарову хроматографію. Отримані результати обробляли статистично з використанням Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження. Для ідентифікації β -каротину у складі ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією виробництва «Гармонія-2000» запропоновано використовувати спектрофотометричний метод і метод тонкошарової хроматографії. Результатами дослідження підтверджено можливість кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у ранозагоювальній мазі з обліпиховою олією, методом прямої однохвильової абсорбційної спектрофотометрії, з наступним розрахунком за методом зовнішнього стандарту. Доведено, що допоміжні речовини не заважають кількісному визначенню суми каротиноїдів у складі ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією методом абсорбційної спектрофотометрії, оскільки не поглинають електромагнітне випромінювання в області аналітичного максимуму. Запропоновано методику пробопідготовки, відповідно до якої повна прогнозована невизначеність кількісного визначення суми каротиноїдів може становити $\pm 0,725\%$. За розробленою методикою встановлений вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у серії ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією ($0,1897 \pm 0,00075$ мг/1 г).

Висновок. Розроблена методика кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у складі ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією для аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів, доведена її валідність щодо лінійності. За розробленою методикою встановлено, що вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у серії ранозагоювальної мазі з обліпиховою олією виробництва «Гармонія-2000» становить $0,1897 \pm 0,00075$ мг/1 г.

Ключові слова: каротиноїди, мазь з обліпиховою олією, ідентифікація, кількісне визначення

Introduction. Actuality. The oil from the fruits of Sea Buckthorn (SB) (*Hippóphaë rhamnóides* L.) is a well-known source of bio-active compounds (BAC) for the production of drugs (Koskovac, 2017; Chen, 2023). BAC of SB are known as suppressors of inflammation mediators, antimicrobial agents, activators of damaged tissues' recovery, and remedies for keloid and hypertrophic scars. Due to such a wide area of activity, SB oil is extensively used in the treatment of burns, general wounds, dermatitis, eczema, and in gynaecology practice (Larmo, 2014; Black, 2020; Dudau, 2021).

As a component of wound-healing ointments, SB oil provides a multilateral activity in the treatment of damaged skin, facilitating its fast recovery and preventing inflammation and secondary skin infection (Ren, 2020). There is a wide variety of medicines, which contain this agent in the Ukrainian pharmaceutical market: "Olasol" by JSC "Stoma", "Mountain Rescuer" and "With Chaga" by LLC "Elixir", "Sea Buckthorn Suppository" by LLC "Phytolick", "Sea Buckthorn Oil" by LLC "Pharmaceutical Factory", "Sea Buckthorn Oil" by PJSC "Kharkiv", and others (State Register of Medicinal Products of Ukraine).

Significant contribution to the pharmaceutical activity of SB oil depends on the content of well-known antioxidant BAC, carotenoids (Jaśniewska, 2021; Rodriguez, 2024). It is a group of tetraterpene organic compounds with a system of conjugated double bonds. Because of such a specific chemical structure, they are intensely colored, absorb primarily in the visible spectral area, and exhibit comparatively high lipophilicity. The antioxidant activity of carotenoids is based on their ability to neutralize active forms of oxygen, which prevents damage to the membrane lipids, proteins, and DNA (Tan, 2019; Black, 2020).

Two basic analytical methods are usually applied to quantify carotenoids in oils or complex emulsions (ointments, crèmes): spectrophotometry (for express-determination of total carotenoids in oils or extracts) and

HPLC (for more accurate quantification of individual carotenoids). The former method is rather simple, expressed and inexpensive, while it is poorly selective and sensitive to many admixtures and carotenoid decomposition products, which can absorb in the working spectral area and cause some over-quantification of carotenoids. Besides, this method is also solvent-sensitive as absorbance peak wavelengths ($\lambda_{\max}$) and molar absorption coefficients (ϵ) vary for different solvents and, therefore, they require standardization. HPLC is more accurate and selective, and ensures more reliable quantification of individual compounds. On the other hand, this method is more expensive and requires thorough elimination of chlorophylls and metal ions to avoid deterioration of the chromatography columns.

The thin-layer chromatography combines low cost and expressiveness. A semi-quantitative determination of individual components is possible after elution and spectrophotometry or using densitometry. However, the selectivity of this method is lower than that of HPLC, which can complicate the separation of the structurally similar components and impose the necessity of additional re-extraction of analyte after passing the thin-layer chromatography plate. All these factors can deplete the accuracy of this method (Kotenko, 2012; Maliuhina, 2013; Butnariu, 2016; Duiun, 2022).

A wound-healing medication "Wound-healing ointments with oil of Sea Buckthorn" has been developed by specialists at the pharmacy chain "Harmony-2000" and the authors of this manuscript were tasked to elaborate a method for its standardization. The pharmacy chain owns a measuring lab equipped with a spectrophotometer "ULab-108UV", but it does not have access to HPLC. That is why our work was aimed at the elaboration of a suitable and cost-effective method for quality control that allows quantification of carotenoids in an extemporaneously prepared wound-healing ointment with Sea Buckthorn, using the available lab equipment.

Based on the above, we propose to use cost-effective, rapid thin-layer chromatography for qualitative screening of total carotenoids. Then, spectrophotometry can be used to quantitatively determine total carotenoids, using potassium dichromate as an inexpensive internal standard. Unlike the well-known spectrophotometric quantification of total carotenoids, our approach involves different sample pretreatments. All ointment compositions contain an oil (lipophilic or emulsion), a hydrophilic or gel ointment base. Besides, it consists of emulgators, rheology improvement agents, antibacterial compounds, and other components. All these substances should either be separated at pretreatment or checked for the absence of influence on the quantitative analysis of carotenoids. Since carotenoids are extracted from the ointment using non-polar or low-polar solvents, such as hexane, petroleum ether, chloroform, acetone, or their mixtures, they can be accompanied in the extract by other lipophilic components of the ointment base, the products of interaction between carotenoids and emulgators, and others. All these side-components can cause shifts in the absorbance peaks. We propose non-polar hexane as an extractant. A comparison between the hexane extracts from pure Sea Buckthorn oil and the ointment showed a match in the absorbance peaks positions, which proves that no side components extracted from the oil can affect the spectral characteristics of the absorbance of carotenoids.

The aim of the study the development of a method for the identification and quantification of carotenoids in a wound-healing ointment consisting of SB oil, which can be applied to quality control in extemporaneous production of a series of the ointment.

Materials and research methods. This study was made on the pure SB oil and an ointment with SB oil produced extemporaneously at the drug store “Harmony-2000” in Chernivtsi, Ukraine. The ointment was made of the oil obtained from another side producer.

Qualitative and quantitative analyses of the carotenoid composition in the oil and ointment were conducted using thin-layer chromatography and visible area spectrometry on a SpectroLab UV-1200 spectrophotometer with the standard 10 mm quartz cuvettes. The chromatograms were obtained on the Merck Silica Gel 60 F254 20 cm plates. Besides, an AXIS ANG200C scale, an ultrasonic water bath, and A-class glassware were used for other preparations and auxiliary operations.

Research results and their discussion. *Preliminary preparation of the ointment samples.* 0,550 g of the ointment was placed in a preliminary weighed box, then 5 mL of hexane was added, and the box was placed in an ultrasonic bath. The content was gently stirred with a glass rod until complete dissolution of the ointment, and then poured into a 50 mL graduated flask wrapped in

metal foil to protect its content from light. The box, rod, and other glassware involved in the previous operations were washed with 5 mL portions of hexane three times, and then all washouts were collected in the same flask. Extra hexane was added to adjust the volume to 50 mL. The flask was sealed and left in a dark place for 30 minutes until complete sedimentation of all insoluble ointment components. Then the transparent supernatant was gently taken by a pipette for the next analysis.

Preliminary preparation of the SB oil samples was performed in the same way using a 0,100 g sample of the oil.

Preparation of the spectrometry reference solution: 0,3600 g of potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) was placed in a 1 000 mL graduated flask, some distilled water was added to dissolve it, and then extra water was added to bring the volume up to the mark. The color intensity of the target solution corresponds to that of a 0,00208 mg/mL hexane solution of β -carotene. An absorbance of the reference solution (A_0) was measured under the same conditions as for the experimental mixtures.

The spectrometry identification of carotenoids in the wound-healing ointment. All absorbance spectra of the ointment samples and the standard working solution of SB oil were recorded vs hexane as a reference solution without adding any extra antioxidants to the experimental samples. The spectra of the above-mentioned solution of potassium dichromate were recorded vs water. All measurements were performed using the 10 mm cuvettes by a SpectroLab UV-1200 spectrophotometer.

All experimental results are shown in fig. 1. As seen from that Figure, both absorption spectra of the solutions of SB oil and a sample of the SB oil-containing ointment exhibit a wide multiplex absorption band extending between 370 and 520 nm and consisting of several narrower overlapping bands. The latter assumption is based on an indistinct saddle between 395 and 410 nm, which can be evidence of partial overlapping between two separate bands. Another absorption band exhibits a more distinct shoulder between 423 and 435 nm with peak absorption at 449–451 nm. This maximum isn't sharp, and rather has a slope, and therefore it can be used for quantitative determination of carotenoids.

Another less intense absorption band can be seen between 470 and 490 nm with a peak at 476 nm. In the absorbance spectra of a solution of the oil, there is a bend point at 495 nm. However, no such bend can be found in the spectrum of a solution of the ointment. The patterns of the oil and ointment spectra are close, and they only vary in the absorption intensity caused by the various weights of the samples taken. This closeness in the spectra patterns evidences that the ointment base and its other components do not affect the spectral characteristics.

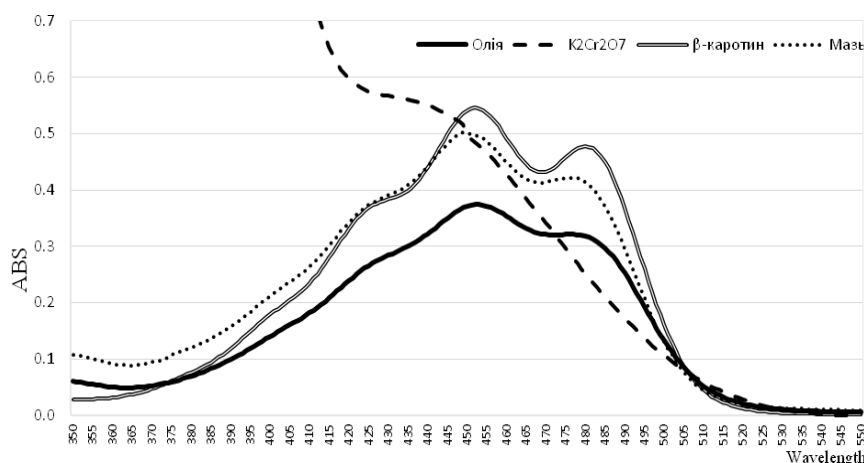


Fig. 1. Absorption spectra of the hexane solutions of the ointment, SB oil, standard solution of β -carotene, and an aqueous solution of potassium dichromate

A preliminarily recorded spectrum of a hexane solution of β -carotene exhibits a similar pattern; hence, β -carotene is a light absorbing component of the oil and ointment, which determines the shape of their spectra, positions, and intensities of all peaks and bend points. The spectrum of an aqueous solution of potassium dichromate is a smooth descending line with a shoulder between 415 and 450 nm, coinciding with the absorption maximum of carotenoids. Therefore, this solution can be used as an external standard for the determination of carotenoids in terms of β -carotene.

Based on the above, the total content of carotenoids in the wound-healing ointment can be determined spectrophotometrically in the visible spectral area, followed by the calculation using an aqueous solution of potassium dichromate as an external standard.

Spectrophotometrical identification of β -carotene in the wound-healing ointment. Spectrophotometrical identification of carotenoids in the ointment was conducted in the spectral area between 350 and 550 nm. The absorption spectrum of an ointment sample corresponds to that of the standard solution of SB oil: it has a wide absorption band between 370 and 520 nm with a peak at 449–451 nm, a less intense absorption band between 470–490 nm with a peak at 476 nm, and a characteristic shoulder between 423 and 435 nm. The ratio between absorbances at 450 and 476 nm ranges between 1,06 and 1,30. Therefore, the spectral characteristics of the hexane solution of the ointment prepared for the quantitative determination prove that it consists of carotenoids, mostly β -caroten.

Thin-layer chromatography identification of carotenoids in the wound-healing ointment. The 10 mm lines with 30 μ L of hexane solutions of the ointment and SB oil (as a standard) were applied to the starting line of

a Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ thin-layer chromatography plate. The plate was dried in air and placed in the chromatography chamber enriched preliminarily with an 8:2 mixture of hexane and methyltertbutyl ether as a mobile phase. After complete passing of the solvents across the plate, it was removed from the chamber, dried in warm air flux until the solvent's odor disappeared completely. Next, a solution of phosphoric-molybdenum acid in 96% ethanol was sprayed on the plate, followed by its air-drying and warming in a drying chamber at 105 °C for 5 min. The plate was inspected in visible light to check for a dark-blue spot with $R_f = 0,56$.

Two spots were found in the chromatogram of the ointment: the lower one, corresponding to the location, color, and R_f to the spot in the chromatogram of the working standard solution of SB oil, and another wider and more indistinct spot, probably associated with other lipophilic reduction agents present in the ointment (see fig. 2).

Therefore, thin-layer chromatography can be applied to the identification of β -carotene in the wound-healing ointment by "Harmony-2000".

The method of quantitative determination of total carotenoids (mg/g) in terms of β -carotene in the wound-healing ointment with SB oil. This determination was conducted using an aqueous solution of potassium dichromate as an external standard. The absorbance of the experimental solutions was determined at 450 nm in 10 mm cuvettes, with hexane as a reference. The total content of carotenoids as mg/g was calculated by the formula:

Based on the above statistical values, an extended uncertainty of the experimental data was calculated as $\pm 0,725\%$. Therefore, it can be concluded that this investigation proved that the mean content of carotens in terms of β -caroten in a series of wound-healing ointment with

SB oil by “Harmony-2000” was 0,1897±0,00075 mg/g. Relative uncertainty of the mean content was 0,396%, which doesn’t exceed the expected value.

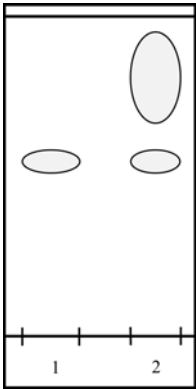


Fig. 2. The structure of a thin-layer chromatogram of the wound-healing ointment: 1 – SB oil; 2 – the ointment

$$X_{\frac{m}{r}} = \frac{A \cdot V \cdot 0,00208}{A_{ct} \cdot m_H}$$
, where:

- A – mean absorbance of a solution at 450 nm;
- A_{st} – absorbance of the reference solution at 450 nm;
- 0,00208 – an amount of β-carotene in a solution with the absorbance equal to that of the standard solution of potassium dichromate;
- V – a volume of the experimental solution;
- m_s – weight of a sample, g.

Table 1
Determination of the quantitative content of total carotenoids in terms of β-carotene in the wound-healing ointment with SB oil (*)

№	Sample mass, g	Absorbance	Content of total carotenoids in terms of β-carotene, mg/g
1	0,5494	0,500	0,191
2	0,5520	0,497	0,189
3	0,5500	0,496	0,189
4	0,5498	0,499	0,190
5	0,5509	0,505	0,192
6	0,5488	0,490	0,187

(*) A_{st} = 0,497.

Table 2
Some metrological values of the experimental data from table 1

Metrological parameter	Value
Mean content, mg/g	0,1897
Variance, S ²	3,067×10 ⁻⁶
Standard deviation of a separate value, S	0,001757
Reliability, P, %	95
Student’s t-test, t (P,f)	2,57
Confidence interval of the mean content, ΔX _{mean}	0,00075
Relative uncertainty of the mean content, ε̄, %	0,396

All obtained experimental results are shown in table 1, and table 2 represents the statistical values of the experimental data.

Determination of the linearity limits for the experimental method. 9 standard solutions were prepared to evaluate the linearity of the studied spectrophotometrical method for the determination of total carotenoids in terms of β-carotene. Their concentrations were chosen in such a way as to cover the entire practical range of concentrations of the acting component. The State Pharmacopeia of Ukraine requires ensuring a range of 80–120% with a step of 5% for the quantitative determination of an active pharmaceutical component. Based on the experimental data (table 3), a diagram representing the normalized dependence of absorbance on the concentration of a carotene-containing solution has been built (see fig. 3). The linearity of the diagram and its compliance with the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine are represented in table 4 (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2025).

Table 3
Evaluation of linearity of the method for quantitative determination of total carotenoids in terms of β-carotene

№	C, %	C (mg/g)	C _{i/st}	Mean absorbance	A _{i/st}
1	80	0,1921	100,1	0,404	80,00
2	85	0,1924	100,2	0,430	85,15
3	90	0,1923	100,2	0,455	90,10
4	95	0,1922	100,1	0,480	95,05
5	100	0,1919	100,0	0,505	100,00
6	105	0,1920	100,0	0,530	104,95
7	110	0,1916	99,8	0,554	109,70
8	115	0,1912	99,6	0,578	114,46
9	120	0,1909	99,4	0,602	119,21
Reference	100	0,1919	100,0	0,505	

Table 4
Evaluation of the linearity of the method for experimental determination of total carotenoids in terms of β-carotene

Parameter	Value	Required by Pharmacopeia	Complies
Slope (tangent), b	0,9795	–	–
Standard deviation, S _b	0,0044	–	–
Constant term, a	1,89	≤5,1	Yes
Standard deviation, S _a	0,448	–	–
Residual standard deviation, SD ₀	0,172	≤1,69%	Yes
Correlation coefficient, r	0,9999	≥0,99236	Yes

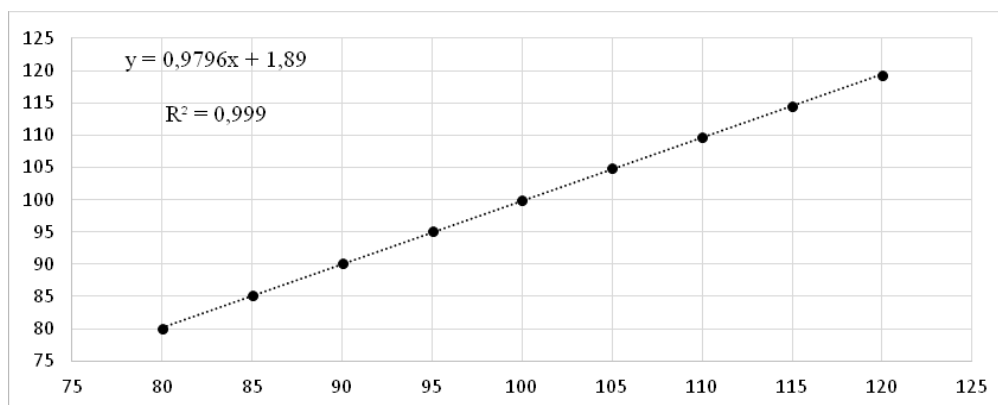


Fig. 3. A normalized dependence of the solution's absorbance on the concentration of an active compound

As seen from the experimental data, the required linearity is maintained across the entire range of concentrations involved in this investigation. Therefore, it can be concluded that the proposed method is suitable for the reliable determination of total carotenoids in terms of β -carotene with a possible deviation of $\pm 20\%$.

Conclusions. 1. Suitable and cost-effective quality control methods were developed to quantify carotenoids in extemporaneously-made ointments with Sea Buckthorn oil.

2. Thin-layer chromatography and spectrophotometry are proposed to identify β -carotene in a wound-healing ointment with Sea Buckthorn oil manufactured extemporaneously by the "Harmony-2000" drugstore chain. 2. A spectrophotometric method and a thin-layer chromatography are proposed for the

identification of total carotenoids in the wound-healing ointment produced by "Harmony-2000".

3. It is confirmed that a direct single-wave absorbance spectrophotometry followed by an external standard processing of the data can be applied to the quantitative calculation of the content of total carotenoids in the ointment.

4. It is shown that other components of the ointment do not impair the reliability of this photometrical method.

5. The complete predicted uncertainty of the method is approximately $\pm 0,725\%$.

6. Linearity of this method complies with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

7. It was found that the content of total carotenoids in terms of β -carotene in the wound-healing ointment ranged within $(0,1897 \pm 0,00075 \text{ mg/g})$.

BIBLIOGRAPHY

- Black H. S., Boehm F., Edge R., Truscott T. G. The Benefits and Risks of Certain Dietary Carotenoids that Exhibit both Anti- and Pro-Oxidative Mechanisms-A Comprehensive Review. *Antioxidants* (Basel). 2020. Mar 23. 9 (3). P. 264. DOI: 10.3390/antiox9030264.
- Butnariu M. Methods of Analysis (Extraction, Separation, Identification and Quantification) of Carotenoids from Natural Products. *Journal of Ecosystem & Ecography*. 2016. 6 (2). P. 193. DOI: 10.4172/2157-7625.1000193.
- Chen Y., Cai Y., Wang K., Wang Y. Bioactive Compounds in Sea Buckthorn and Their Efficacy in Preventing and Treating Metabolic Syndrome. *Foods*. 2023. 12. Article 1985. DOI: 10.3390/foods12101985.
- Dudau M., Codrici E., Tarcomnicu I., Mihai S., Popescu I. D., Albulescu L. A Fatty Acid Fraction Purified from Sea Buckthorn Seed Oil Has Regenerative Properties on Normal Skin Cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. 12. Article 737571. DOI: 10.3389/fphar.2021.737571.
- Duiun I. F., Marchyshyn S. M. Determination of carotinoid content in inflorescences of achillea collina and achillea micranthoides. *Medical and Clinical Chemistry*. 2022. 1. 58–62. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13038.
- Jaśniewska A., Diowski A. Wide Spectrum of Active Compounds in Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) for Disease Prevention and Food Production. *Antioxidants*. 2021. 10. Article 1279. DOI: 10.3390/antiox10081279.
- Koskovic M., Cupara S., Kipic M., Barjaktarevic A., Milovanovic O., Kojicic K., Markovic M. Sea Buckthorn Oil – A Valuable Source for Cosmeceuticals. *Cosmetics*. 2017. 4 (4). P. 40. DOI: 10.3390/cosmetics4040040.
- Kotenko O. M., Khanin V. A., Tikhonov O. I., Zhivora N. V., Azarenko, Yu. M. Standardization and stability study of "Lipofit" ointment. *Bulletin of Pharmacy*. 2012. 4 (72). P. 43–46.
- Larmo P. S., Yang B., Hyssälä J., Kallio H. P., Erkkola R. Effects of Sea Buckthorn Oil Intake on Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Maturitas*. 2014. 79. P. 316–321. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.07.010.
- Maliuhina O. O., Mazulin O. V., Mazulin H. V., Smoilovska H. P., Lohvin P. A. Determination of the content of carotenoids in the inflorescences of marigolds. *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*. 2013. 3 (13). P. 89–91.

- Ren R., Li N., Su C., Wang Y., Zhao X., Yang L. The Bioactive Components as Well as the Nutritional and Health Effects of Sea Buckthorn. *RSC Advances*. 2020. 10. P. 44654–44671. DOI: 10.1039/d0ra06488b.
- Rodriguez E., Flores J., Click K., Li V., Loperfido A., Ruppe M., Frasier K. Use of Sea Buckthorn Oil in the Treatment of Skin Disease: Anti-Inflammatory Benefits, Clinical Applications, and Formulary Challenges. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2024. 12. P. 271–284. DOI: 10.4236/jbm.2024.1212022.
- State Pharmacopoeia of Ukraine. *State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”*. 2nd Edition. Supplement 8. Kharkiv : State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center For Quality Of Medicines”. 2025. 452 p.
- State Register of Medicinal Products in csv format. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
- Tan B. L., Norhaizan M. E. Carotenoids: How Effective Are They to Prevent Age-Related Diseases? *Molecules*. 2019. 24 (9). P. 1801. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1801>

REFERENCES

- Black, H.S., Boehm, F., Edge, R., & Truscott, T.G. (2020). The Benefits and Risks of Certain Dietary Carotenoids that Exhibit both Anti- and Pro-Oxidative Mechanisms-A Comprehensive Review. *Antioxidants* (Basel), Mar 23, 9 (3), 264. <https://doi.org/10.3390/antiox9030264>.
- Butnariu, M. (2016). Methods of Analysis (Extraction, Separation, Identification and Quantification) of Carotenoids from Natural Products. *Journal of Ecosystem & Ecography*, 6 (2), 193. <https://doi.org/10.4172/2157-7625.1000193>.
- Chen, Y., Cai, Y., Wang, K., & Wang, Y. (2023). Bioactive Compounds in Sea Buckthorn and Their Efficacy in Preventing and Treating Metabolic Syndrome. *Foods*, 12, Article 1985. <https://doi.org/10.3390/foods12101985>.
- Dudau, M., Codrici, E., Tarcomnicu, I., Mihai, S., Popescu, I.D., & Albulescu, L. (2021). A Fatty Acid Fraction Purified from Sea Buckthorn Seed Oil Has Regenerative Properties on Normal Skin Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article 737571. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.737571>.
- Duiun, I.F., & Marchyshyn, S.M. (2022). Determination of carotenoid content in inflorescences of achillea collina and achillea micranthoides. *Medical and Clinical Chemistry*, 1, 58–62. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13038>.
- Jaśniewska, A., & Diowks, A. (2021). Wide Spectrum of Active Compounds in Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) for Disease Prevention and Food Production. *Antioxidants*, 10, Article 1279. <https://doi.org/10.3390/antiox10081279>.
- Koskovic, M., Cupara, S., Kipic, M., Barjaktarevic, A., Milovanovic, O., Kojicic, K., & Markovic, M. (2017). Sea Buckthorn Oil – A Valuable Source for Cosmeceuticals. *Cosmetics*, 4 (4), 40. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4040040>.
- Kotenko, O.M., Khanin, V.A., Tykhonov, O.I., Zhyvora, N.V., & Azarenko Yu.M. (2012). Standartyzatsiia ta vyvchennia stabilnosti mazi “Lipofit”. *Visnyk farmatsii*, 4 (72), 43–46.
- Larmo, P.S., Yang, B., Hyssälä, J., Kallio, H.P., & Erkkola, R. (2014). Effects of Sea Buckthorn Oil Intake on Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Maturitas*, 79, 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.010>.
- Maliuhina, O.O., Mazulin, O.V., Mazulin, H.V., Smoilovska, H.P., & Lohvin, P.A. (2013). Determination of the content of carotenoids in the inflorescences of marigolds. *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 3 (13), 89–91.
- Ren, R., Li, N., Su, C., Wang, Y., Zhao, X., & Yang, L. (2020). The Bioactive Components as Well as the Nutritional and Health Effects of Sea Buckthorn. *RSC Advances*, 10, 44654–44671. <https://doi.org/10.1039/d0ra06488b>.
- Rodriguez, E., Flores, J., Click, K., Li, V., Loperfido, A., Ruppe, M., & Frasier, K. (2024). Use of Sea Buckthorn Oil in the Treatment of Skin Disease: Anti-Inflammatory Benefits, Clinical Applications, and Formulary Challenges. *Journal of Biosciences and Medicines*, 12, 271–284. <https://doi.org/10.4236/jbm.2024.1212022>.
- State Pharmacopoeia of Ukraine. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”. 2nd Edition. Supplement 8. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”, 2025, 452 p.
- State Register of Medicinal Products in csv format. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
- Tan, B.L., & Norhaizan, M.E. (2019). Carotenoids: How Effective Are They to Prevent Age-Related Diseases? *Molecules*, 24 (9), 1801. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1801>

Стаття надійшла до редакції 21.08.2025
Стаття прийнята до друку 10.11.2025
Опублікована 29.12.2025

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors:

Hrudko V. – concept and design of the work, conducting an experimental study;

Melnyk H. – providing a research object, final approval of the article;

Bratenko M. – correction of the article, critical review;

Perepelytsia O. – article writing;

Chayun V. – statistical processing of results.

Email address for correspondence with the authors: perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua

UDC 658.5.012.14

Askar NYSANKULOV

Master's Student of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (askarnisankulov58@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-0078-1608

Zhanerke SEITOVA

Assistant Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (seitova.zh@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1547-1019

Arailym DAULBAYEVA

PhD Student, Lecturer of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (daulbaeva.a@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1471-0292

SCOPUS ID: 59677186500

Murat ASHIROV

PhD, Associate Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (ashirov.m@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0002-6056-0224

SCOPUS ID: 57220812083

Nurgali RAKHYMBAYEV

PhD, Associate Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (rakhimbayev.n@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1183-2083

SCOPUS ID: 57220810727

Kairat ZHAKIPBEKOV

PhD, Associate Professor, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi, 94, Almaty, Kazakhstan, 050000 (zhakipbekov.k@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-3179-9460

SCOPUS ID: 55777292500

To cite this article: Nysankulov A., Seitova Zh., Daulbayeva A., Ashirov M., Rakhymbayev N., Zhakipbekov K. (2025). Introduction of modern resource-saving technologies at pharmaceutical enterprises (lean manufacturing approaches). *Phytotherapy. Journal*, 4, 223–234, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-223>

INTRODUCTION OF MODERN RESOURCE-SAVING TECHNOLOGIES AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES (LEAN MANUFACTURING APPROACHES)

Actuality. Pharmaceutical companies are challenged to improve efficiency, reduce costs, and comply with strict regulatory requirements. Lean manufacturing approaches are considered an effective way to save resources, optimize processes, and improve quality continuously.

Aim of the study is analyzes of the theoretical foundations of lean manufacturing for determining of the key stages of implementation at the pharmaceutical enterprises.

Material and methods. The study was conducted in two stages: a review of domestic and foreign literature for 2000–2025 using Google Scholar, PubMed, Scopus, and Web of Science searches for relevant keywords; analytical summary of pharmaceutical manufacturing practices with a focus on production processes, quality control systems, loss reduction methods, and resource

conservation strategies. At the second stage of the study, pharmaceutical production processes, quality control systems, loss reduction methods and resource-saving strategies were analyzed.

Research results. A six-step implementation sequence has been identified: diagnosis and goal setting; mapping and analysis of losses; development and implementation of improvements; staff training and Kaizen culture development; monitoring and corrective actions; final assessment. It has been shown that integrating Lean with digital technologies enhances quality control and flexibility. According to the case studies reviewed, quality control reliability increased by more than 50%, inventory and defects were reduced by approximately 57%, throughput increased, and work in progress decreased. Three implementation scenarios (maximum, moderately optimal, “soft”) are proposed, describing the limitations and risks for companies with varying degrees of readiness.

Conclusion. Lean manufacturing, enhanced by digital tools, reduces losses, inventory, and defects, speeds up processes, and improves the quality and productivity of pharmaceutical production. In the context of rising costs, stricter standards and environmental requirements, it is becoming a strategic factor of competitiveness, especially for developing countries. For the first time, a standard Lean manufacturing implementation plan has been proposed with three scenarios – “maximum”, “moderate-optimal” and “soft”, which allows flexible strategy selection depending on resources. The results can be applied to the implementation of Lean manufacturing in pharmaceutical enterprises, in particular The Republic Kazakhstan.

Key words: Lean Manufacturing, resource efficiency, pharmaceutical manufacturing, efficiency improvement, process optimisation.

Аскар НИСАНКУЛОВ

магістрант кафедри організації, управління та економіки фармації і клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (askarnisankulov58@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-0078-1608

Жанерке СЕЙТОВА

асистент професора кафедри організації, управління та економіки фармації і клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (seitova.zh@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1547-1019

Арайлим ДАУЛБАЄВА

PhD студент, лектор кафедри інженерних дисциплін та належних практик, Казахський національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (daulbaeva.a@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1471-0292

SCOPUS ID: 59677186500

Мурат АШИРОВ

PhD, доцент кафедри організації, управління та економіки фармації і клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (ashirov.m@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0002-6056-0224

SCOPUS ID: 57220812083

Нургали РАХИМБАЄВ

PhD, доцент кафедри організації, управління та економіки фармації і клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (rakhimbayev.n@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-1183-2083

SCOPUS ID: 57220810727

Кайрат ЖАКИПБЕКОВ

PhD, доцент, завідувач кафедри організації, управління та економіки фармації і клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С.Д. Асфендіярова, вул. Толе Бі, 94, м. Алмати, Казахстан, 050000 (zhakipbekov.k@kaznmu.kz)

ORCID: 0000-0003-3179-9460

SCOPUS ID: 55777292500

Бібліографічний опис статті: Нисанкулов А., Сейтова Ж., Даулбаєва А., Аширов М., Рахимбаєв Н., Жакипбеков К. (2025). Упровадження сучасних ресурсозберезувальних технологій на фармацевтичних підприємствах (підходи ощадливого виробництва). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 223–234, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-223>

УПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ РЕСУРСОЗБЕРЕЖУВАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ (ПІДХОДИ ОЩАДЛИВОГО ВИРОБНИЦТВА)

Актуальність. Фармацевтичні підприємства стикаються із завданнями підвищення ефективності, зниження витрат та дотримання суворих регуляторних вимог. Підходи ощадливого виробництва (Lean Manufacturing) розглядаються як дієвий інструмент ресурсозбереження, оптимізації потоків і безперервного поліпшення якості.

Мета дослідження – проаналізувати теоретичні основи ощадливих технологій для визначення ключових етапів їх упровадження на фармацевтичних підприємствах.

Матеріал і методи. Дослідження виконано у два етапи. На першому етапі проведено огляд літератури за 2000–2025 роки з пошуком у Google Scholar, PubMed, Scopus і Web of Science за релевантними ключовими словами: «ощадливе виробництво у фармацевтичній промисловості», «сталий розвиток у фармацевтичній промисловості», «ресурсозберігаючі технології у фармацевтичній промисловості», «підвищення ефективності фармацевтичного виробництва», «оптимізація фармацевтичних процесів» і «скорочення відходів фармацевтичного виробництва». На другому етапі дослідження було проаналізовано процеси фармацевтичного виробництва, системи контролю якості, методи зменшення втрат і стратегії ресурсозбереження.

Результати дослідження. Ідентифіковано послідовність із шести кроків упровадження, як-от: діагностика та постановка цілей; картування та аналіз втрат; розроблення та реалізація поліпшень; навчання персоналу та формування культури Kaizen; моніторинг і коригувальні дії; підсумкова оцінка. Показано, що інтеграція Lean Manufacturing із цифровими технологіями посилює контроль якості та гнучкість. За даними розглянутих кейс-стаді, надійність контролю якості збільшувалася більш ніж на 50%, запаси та дефекти скорочувалися приблизно на 57%, зростала пропускна здатність і знижувався рівень незавершеного виробництва. Запропоновано три сценарії впровадження (максимальний, помірно-оптимальний, «м'який») з описом обмежень і ризиків для підприємств з різним ступенем готовності.

Висновок. Ощадливе виробництво, доповнене цифровими інструментами, скорочує втрати, запаси й дефекти, прискорює процеси, підвищує якість і продуктивність фармацевтичного виробництва. В умовах зростання витрат, посилення стандартів і екологічних вимог бережливе виробництво стає стратегічним фактором конкурентоспроможності, особливо для країн, що розвиваються. Уперше був запропонований стандартний план упровадження ощадливого виробництва із трьома сценаріями – «максимальним», «помірно-оптимальним» і «м'яким», який дозволяє гнучко вибирати стратегію залежно від ресурсів. Отримані результати можуть бути застосовані для впровадження ощадливого виробництва на фармацевтичних підприємствах, зокрема Республіки Казахстан.

Ключові слова: ощадливе виробництво (Lean Manufacturing), ресурсоефективність, фармацевтичне виробництво, підвищення ефективності, оптимізація процесів.

Introduction. Actuality. In Kazakhstan, providing the population with affordable medical and pharmaceutical services is one of the key areas of state policy, in accordance with the objectives of the National Medical Policy (Zhakipbekov et al., 2023). This policy, in turn, represents a complex and costly integrative system (Issatayeva et al., 2024). Human resource management plays an important role in the implementation of this policy (Datkhayev et al., 2016), in particular planning for seasonal spikes in demand for pharmaceutical personnel (Umurzakhova et al., 2017), developing communication skills through continuing professional education in pharmaceutical communication (Zhakipbekov et al., 2018), and creating pharmaceutical clusters (Serikbayeva et al., 2020).

The pharmaceutical market is one of the most profitable and rapidly growing sectors of the global economy and serves as a driving force for both economic and social development (Shertaeva et al., 2014). The development of the pharmaceutical industry is a key factor in the highly innovative prosperity of the national economy and an indicator of the well-being of the population (Li et al., 2021). To achieve an effective level of drug provision for consumers, it is necessary to develop the domestic pharmaceutical industry (Datkhayev et al., 2019), especially through the development and production of medicines based on local plant raw materi-

als. At the current stage of development of the industry, such raw materials include medicinal plants growing in Kazakhstan, such as *Nicotiana tabacum* L. (Ashirov et al., 2020), *Echinops ritro* (Turgumbayeva et al., 2023), *Portulaca oleracea* L. (Tleubayeva et al., 2022), *Brassica napus* L. (Turgumbayeva et al., 2021), *Plantago major* L. (Turgumbayeva et al., 2022), representatives of the *Apiaceae* family (Kozhanova et al., 2025), *Ferula asafoetida* L. (Rakhymbayev et al., 2023; Mombekov et al., 2025) and others.

Given Kazakhstan's strong dependence on imported pharmaceuticals, expanding domestic production remains a strategic priority to ensure both economic independence and national security (Mazur et al., 2020). At the same time, modern pharmaceutical enterprises face the pressing challenges of improving efficiency, reducing costs, and complying with increasingly strict regulatory requirements. One of the most effective approaches to addressing these issues is the introduction of Lean manufacturing methods, which are based on waste elimination, workflow optimization, and continuous improvement (Womack et al., 2011).

In the context of global sustainability challenges and the demand for more efficient industrial processes, the pharmaceutical sector is increasingly turning to innovative management practices (Chomać-Pierzecka et al.,

2025). The integration of resource-saving technologies with lean manufacturing principles has become a key strategic direction for companies seeking to enhance competitiveness and align with international standards (Ghelani et al., 2021).

Under current economic conditions, improving the efficiency and sustainability of pharmaceutical enterprises is among the top priorities. Lean technologies provide unique opportunities to reduce costs, conserve resources, and improve product quality (Taher et al., 2024). This methodology has demonstrated high effectiveness in many international companies (Liker, 2005) and has also proven successful in the healthcare sector, further confirming its relevance for the pharmaceutical industry, including Kazakhstan.

Considering the above, the importance, stages of implementation and advantages of lean manufacturing in pharmaceutical enterprises are an urgent problem, especially for Kazakhstan. Thus, the introduction and adaptation of lean manufacturing technologies is timely and strategically important for the modernization of the industry.

The aim of the study is analyzes of the theoretical foundations of lean manufacturing for determining of the key stages of implementation at the pharmaceutical enterprises.

Materials and research methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, a review of domestic and foreign literature on Lean manufacturing was conducted.

A comprehensive search was carried out in Google Scholar and PubMed using key terms such as “*Lean manufacturing in the pharmaceutical industry*”, “*Sustainability in the pharmaceutical industry*”, “*Resource-saving technologies in the pharmaceutical industry*”, “*Improving the efficiency of pharmaceutical manufacturing*”, “*Optimization of pharmaceutical processes*” and “*Reduction of pharmaceutical production waste*”.

The number of search results for each keyword is presented in table 1.

The selection criteria included domestic and foreign studies on the application of lean manufacturing principles in pharmaceutical production with an emphasis on process optimization and cost reduction. Additional relevant sources were identified through manual reference screening. The data collection period covered 2000–2025.

At the second stage of the study, pharmaceutical production processes, quality control systems, loss reduction methods and resource-saving strategies were analyzed.

Research results and their discussion. The term “lean manufacturing”, or “Lean”, refers to a philosophy of production management originally developed by Japanese engineer and Toyota executive Taiichi Ohno (Shook, 2008). It is often expressed by the phrase “produce more using less”. Lean manufacturing focuses on improving the efficiency of production processes by identifying and eliminating waste-actions that slow down production and reduce productivity (Poppendieck et al., 2003). According to the Lean manufacturing methodology, there are usually seven types of waste: waiting, defects, unnecessary movements, excess inventory, overproduction, unnecessary transportation, and unnecessary processing (Kundu, 2015).

Lean manufacturing was not originally associated with healthcare and was developed to improve processes in Japanese manufacturing companies (Kaul et al., 2022). However, over time, the effectiveness of Lean manufacturing tools led to their widespread adoption in other professional fields, including healthcare (Tierney et al. 2022). The application of Lean manufacturing principles in hospital management began in the 1990s and is now rapidly gaining popularity around the world (Teich et al., 2013).

In pharmaceutical manufacturing, digital transformation has become a key factor in improving productivity and operational efficiency (Miozza et al., 2024). The integration of Lean principles with technologies such as Big Data, the Internet of Things (IoT), enterprise resource planning (ERP) systems, and artificial intelligence (AI) enables pharmaceutical companies to mon-

Table 1

The number of searches for each key word*

Key words	Number of Searches			
	Google Scholar	PubMed	Scopus	Web of Science
Lean manufacturing in the pharmaceutical industry	13 000	26	440	2
Sustainability in the pharmaceutical industry	19 100	3917	2063	26
Resource-saving technologies in the pharmaceutical industry	12 700	6	7	0
Improving the efficiency of pharmaceutical manufacturing	18 500	1354	186	0
Optimization of pharmaceutical production processes	17 900	9924	2311	11
Reduction of pharmaceutical production waste	18 600	1079	440	0

*Search date 07/29/2025.

itor product quality in real time and reduce production costs (Javaid et al., 2024). For example, modern ERP systems provide continuous monitoring of raw material flows, equipment wear and tear, and production cycle efficiency. These systems also facilitate the timely identification and elimination of delays in production processes (Powell et al., 2011).

Key Lean manufacturing tools in pharmaceutical manufacturing (Sieckmann et al., 2018):

1. The 5S system – a method of organizing the workplace aimed at improving efficiency through: Sorting – removing unnecessary items based on frequency of use and necessity; Rational placement – systematic arrangement of items for quick and easy access; Keeping clean – ensuring order and cleanliness in the workplace; Standardization – establishing uniform standards for consistent organization; Maintenance – regular compliance with established procedures.

2. Standardized work – a structured and visualized process for performing specific tasks, including standard cycle time, sequence of operations, and inventory levels required for each operation.

3. Breakthrough to Flow – a methodology aimed at balancing and improving production flow by establishing stable and synchronized production cycles.

4. Total Productive Maintenance (TPM) – a comprehensive approach to equipment maintenance that involves production personnel in regular inspections to ensure continuous operability. This reduces downtime due to breakdowns or scheduled maintenance and allows for maximum utilization of equipment throughout its life cycle, freeing up specialized technical personnel to perform critical tasks.

5. SMED (Single-Minute Exchange of Dies) is a system for reducing equipment changeover time. It distinguishes between: External operations (performed while the equipment is running, such as preparing tools or materials); Internal operations (requiring equipment shutdown).

The main goal is to convert internal operations into external ones through targeted technological and organizational improvements.

6. Pull Production System – a production flow management strategy that eliminates losses caused by overproduction or forced downtime. Each stage of production “pulls” only the amount of work that is necessary from the previous stage, ensuring a balanced process without shortages or surpluses (Emiliani, 2010).

According to the philosophy of lean manufacturing, all production activities can be divided into two groups (Womack et al., 1996): (1) operations and processes that add value to the final product; (2) operations and pro-

cesses that do not add value for the consumer and should be reduced or eliminated.

A production management system based on Lean manufacturing principles includes the following key aspects (Schumacher et al., 2022):

1. Strategic aspect – enterprise development strategies are based on Lean ideology with continuous improvement of the “lean manufacturing” strategy.

2. Intellectual aspect – emphasis on teamwork, innovation, and rationalization proposals.

3. Production aspect – reduction of both direct and indirect production costs, optimization of business processes, and effective exchange of information between all departments and employees.

4. Resource aspect – effective management of all types of enterprise resources with an emphasis on the value created for the customer and end user.

Currently, the pharmaceutical industry faces serious global challenges (Madalaimuthu, 2025), including resource depletion, rising production costs (Akomea-Frimpong et al., 2025), negative environmental impact, and stricter quality standards (Rajpuriya, 2025). These factors have significantly increased the need to implement effective management systems aimed at optimizing production processes and reducing costs (Somani, 2025).

Lean manufacturing technologies have become a viable solution for overcoming these challenges, enabling pharmaceutical companies to ensure both operational stability and efficiency.

In addition, growing global demand for pharmaceutical products-especially in the context of pandemics and international crises-requires manufacturers to produce high-quality and environmentally safe products in an accelerated timeframe (de Margerie et al., 2021). In this context, the critical importance of implementing innovative management strategies, including Lean manufacturing principles, in pharmaceutical companies is particularly emphasized. The development of digitalization and Industry 4.0 technologies also enhances lean management capabilities by enabling real-time monitoring, data-driven decision-making, and production flexibility, which further improves production efficiency (Tripathi et al., 2022).

The implementation of Lean manufacturing technologies in the pharmaceutical industry not only improves internal processes, but also strengthens the competitiveness of the enterprise in the market and ensures compliance with international standards (Khalid, 2025). For developing countries such as Kazakhstan, these measures are particularly significant as they contribute to the achievement of sustainable economic growth and

integration into the international market. The results of the implementation confirm significant advantages: an increase in the reliability of quality control by more than 50%, a reduction in inventories and defects by almost 57%, an increase in throughput and a decrease in work-in-progress (Tetteh-Caesar et al., 2024).

Resource conservation objectives are achieved by reducing material and energy costs (Sivachenko et al., 2018), efficient use of raw materials and packaging (Mosconi et al., 2024), and the application of energy-saving technologies and methods (Pimenov et al., 2022). Additional priorities include minimizing waste, recycling or disposing of unnecessary materials, and effectively managing production assets to avoid excessive costs (Poppendieck M., 2003).

Lean manufacturing technology aims to eliminate “waste” in production, such as excessive use of raw materials, inefficient processes, or downtime (Suwanda, 2023). In the pharmaceutical sector, the implementation of Lean includes process automation, robotics, and the use of information technology (ElLithy et al., 2023), which ensure more efficient resource management and product quality control. This helps to reduce costs and speed up processes without compromising quality (Emiliani, 2010).

In the second stage of the study, we identified the key steps necessary for the implementation of Lean technologies in pharmaceutical enterprises. These stages include the following:

1. Assessment of the current state and setting goals

The first stage of Lean manufacturing implementation involves a comprehensive assessment of the current state of all operational processes at a pharmaceutical company. During this stage, existing operations are analyzed to identify weaknesses, excessive costs, and sources of loss. This assessment helps determine which processes need improvement and which need to be completely redesigned.

The main objectives of Lean manufacturing implementation are then clearly formulated. As a rule, these include increasing production efficiency, reducing costs, improving product quality, and shortening the production cycle time. At this stage, a specialized Lean manufacturing implementation team is formed, responsible for managing and implementing the subsequent phases (Radnor, 2010).

2. Identification and analysis of losses in the production process

Lean technology focuses on identifying and eliminating “losses” in the production process. In pharmaceutical manufacturing, typical types of losses may include: Waiting – periods when employees or equipment are

idle due to delays or inefficient processes; Defects – products that do not meet quality standards and require rework or disposal; Unnecessary movement – excessive or inefficient movement of personnel or equipment that does not add value to the process; Excess inventory – surplus raw materials or finished products that require additional resources for storage and management; Overproduction – producing more than is required or earlier than necessary; Unnecessary transportation – unnecessary movement of materials or products within the enterprise; Unnecessary processing – performing more operations or achieving greater precision than is necessary to ensure product quality.

After identifying these types of losses, an action plan is developed to eliminate or minimize them (Burmenko, 2019).

3. Development and implementation of improvements

At this stage, specific changes aimed at improving production processes are developed and implemented. The following measures may be implemented:

- Process standardization – development and implementation of standard operating procedures (SOPs) for all stages of production. This helps to reduce process variability and minimize the risk of errors.

- Workplace optimization – improvement of work areas to reduce unnecessary staff movements and simplify workflows.

- Automation – implementation of automated systems for process management, quality control, and reduction of operation execution time.

- Staff training – conducting seminars and training sessions to familiarize employees with new working methods and ensure the successful implementation of Lean manufacturing principles (Lapin, 2017).

4. Staff training and the formation of a Lean manufacturing culture

The successful implementation of Lean manufacturing requires a cultural transformation within the organization. All employees must be actively involved in the change process. It is important that staff understand the principles of Lean manufacturing and realize how their individual actions affect overall operational efficiency. To this end, regular training sessions and seminars are organized, and the practical application of Lean manufacturing principles by employees is encouraged.

Creating a “Lean manufacturing culture” in an enterprise means creating an environment in which every employee is focused on improving processes and reducing waste (Vlasov et al., 2015).

5. Monitoring and continuous improvement

After implementing improvements, it is necessary to monitor the results obtained. The degree to which the set

goals have been achieved and the actual impact of Lean manufacturing implementation are assessed. To evaluate the success of the changes, key performance indicators such as production time, defect rate, inventory levels, and other relevant parameters are tracked. Adjustments are made as necessary (Kuznetsov, 2020).

The key element of this stage is continuous improvement. According to the Lean manufacturing philosophy, changes do not end at the initial implementation stage. There should be ongoing work to find new ways to increase efficiency, improve quality, and reduce costs. The Kaizen principle of continuous, gradual improvement is the foundation of Lean manufacturing and requires systematic changes over time to ensure long-term effectiveness (Holweg, 2007).

6. Assessment of Lean manufacturing implementation and final results

Upon completion of all stages, it is necessary to assess the final results of Lean manufacturing implementation. This includes comparing key indicators such as reduction in production time, reduction in defect rates, reduction in raw material consumption, and other relevant metrics. Such an assessment allows you to determine not only the effectiveness of Lean manufacturing strategies, but also to identify areas that require further improvement.

Based on the data obtained, new action plans can be developed to improve and optimize future processes (Mikhailov et al., 2019).

The implementation of Lean manufacturing principles in pharmaceutical companies, as discussed in this paper, presents several key advantages:

1. Cost reduction and productivity improvement

Due to the implementation of Lean manufacturing, pharmaceutical companies can significantly reduce cost operations while increasing production efficiency. Losses associated with overproduction, excess inventory, and unnecessary movements are eliminated. Process optimization and elimination of inefficient stages contribute to reducing production and operating costs, as well as reducing production cycle time, which overall increases productivity (Fedorov, 2022).

2. Improving product quality and innovation

Lean manufacturing methods aim to improve product quality by minimizing defects and strengthening quality control. Standardization and continuous improvement ensure a higher level of quality. In addition, Lean manufacturing stimulates innovation and promotes continuous process modernization, which plays an important role in improving the technological level of the enterprise (Chernyshov, 2020).

3. Increased flexibility and adaptability

Lean manufacturing enhances a company's ability to respond quickly to changes in market conditions, thereby supporting the sustainable development of the pharmaceutical sector. Lean manufacturing systems help companies adapt flexibly to fluctuations in demand and new regulatory requirements, strengthening their competitive position (Holweg, 2007).

4. Improving working conditions

Process optimization within Lean manufacturing leads to improved working conditions. Eliminating unnecessary movements and organizing workplaces more rationally reduces physical strain, improves occupational safety, and contributes to employee satisfaction (Mikhailov et al., 2019).

5. Compliance with regulatory requirements

Lean manufacturing technology promotes compliance with regulatory requirements for the quality and safety of pharmaceutical products. Standardized and controlled processes ensure compliance with legislative and industry standards, helping companies meet and exceed regulatory expectations (Lapin, 2017).

After assessing these advantages, a model plan for implementing Lean manufacturing in pharmaceutical companies was developed (table 2). This plan was structured according to different scenarios with detailed content, limitations, and risk considerations for each option.

The study confirms that the implementation of lean manufacturing technologies in pharmaceutical companies reduces production costs, improves product quality and optimizes processes (Tetteh-Caesar et al., 2024). A systematic Lean manufacturing approach-identifying losses, standardizing processes, training personnel, and ensuring continuous improvement-provides sustainable efficiency gains.

The findings align with international studies showing Lean manufacturing's effectiveness in both the pharmaceutical industry and healthcare. Moreover, integration with digital technologies (ERP, IoT, AI) strengthens quality control and adaptability.

However, there are limitations when using Lean manufacturing: organizational transformation may be hindered by a lack of qualified personnel or weak managerial support, while "soft" implementation scenarios may lead to limited results (Bortolotti et al., 2014). Some expected effects, such as increased flexibility or reduced number of defects, may only manifest themselves after a longer adaptation, which underscores the need to introduce the Kaizen culture (Chiarini et al., 2018).

Future research should focus on the environmental impact of lean manufacturing and the development of customized methods for small and medium-sized pharmaceutical companies, in particular for Kazakhstan.

Table 2

Typical Plan for Lean Manufacturing Technology Implementation in Pharmaceutical Enterprises

Scenario	Description	Limitations and Risks
Scenario A: Maximum	Full-scale implementation of project management. Organization of a dedicated project office within a specific department, including a portfolio manager, methodology expert (Lean implementation leader), project managers, and administrators. Revision and adoption of a comprehensive project management standard.	Significant workload for consultants; strict implementation of all designated projects required. High financial and resource demands. Major challenges in staff recruitment (relying on current or former employees may not resolve the issue).
Scenario B: Moderate-Optimal	Appointment or hiring of a portfolio manager (serving as both project management methodologist and Lean manufacturing implementation leader). Formation and execution of a project portfolio. Minimal organizational changes: current department staff participate in project work. Many project managers also hold functional management roles. Revision and adoption of the project management standard.	Consultants are involved with a planned workload; all designated projects are implemented. Potential difficulties in selecting a qualified portfolio manager (may require internal or former employees).
Scenario C: Soft	The firm's director temporarily assumes the functions of the portfolio manager. Consultants handle methodological guidance during the initial phase and assist with selected projects. The number of active projects should not exceed 3–4. No organizational restructuring. Selective application of project management standards.	Consultant workload may become critical, especially if issues or new projects emerge. This approach can be preferred initially, with a transition to Scenario B once a portfolio manager is hired. Only a limited number of projects will be implemented. The overall benefits realized may be minimal.

Conclusions. The review shows that Lean manufacturing principles, complemented by digitalization tools, systematically eliminate losses, reduce inventory and defects, accelerate flows, and improve the quality and productivity of pharmaceutical production. Against the background of rising costs, stricter standards and environmental requirements, Lean manufacturing is becoming a strategic factor for competitiveness and compliance with international standards, especially for developing countries (including Kazakhstan). A step-by-step model of lean manufacturing implementation in pharmaceutical enterprises is presented, including assessment of the current state, identification of losses, development and implementation of improvements, staff training and for-

mation of a Lean manufacturing culture, as well as monitoring and continuous improvement.

For the first time, a standard plan for the implementation of lean manufacturing in pharmaceutical enterprises was developed, which includes three scenarios – “maximum”, “moderate-optimal” and “soft”, differing in the scale of organizational changes, the workload on staff and the resources required. This approach allows companies to flexibly choose their implementation strategy depending on their human and financial capabilities.

The practical significance of the research lies in the possibility of applying its results in the implementation of Lean manufacturing in pharmaceutical enterprises, in particular in The Republic of Kazakhstan.

BIBLIOGRAPHY

- Zhakupbekov K. et al. Analysis of the current state of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 2 (42). P. 57–67. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.267787.
- Issatayeva N. et al. Public-private partnership as a factor in the development of the pharmaceutical industry economy of the Republic of Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5 (51). P. 96–103. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.285773.
- Datkhayev U. et al. Determination of seasonal demand for pharmaceutical staff. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2016. Vol. 36. № 2. P. 105–111. URL: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v36-2/18.pdf> (date of access: 25.08.2025).
- Umurzhakhova G. et al. Analyzing the ways to improve personnel management in the pharmaceutical industry of Kazakhstan. *Journal of Global Pharma Technology*. 2017. Vol. 9. № 11. P. 223–237.
- Zhakupbekov K. et al. Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2018. Vol. 11. № 3. P. 62. DOI: 10.4103/atmph.atmph_194_177.
- Serikbayeva E.A. et al. Methods of assessing the possibility of forming a branch regional clusters in RK. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. Vol. 11. № 6. P. 425–434. URL: <https://www.sysrevpharm.org/articles/methods-of-assessing-the-possibility-of-forming-a-branch-regional-clusters-in-rk.pdf> (date of access: 25.08.2025).
- Shertaeva C. et al. Improvement of medicine provision of patients with a chronic obstructive lung illness on the basis of pharmaceutical and economical investigations. *Life Science Journal*. 2014. Vol. 11. № 9s. P. 16–23.
- Li Z., Li X. Will innovation of pharmaceutical manufacturing improve perceived health? *Frontiers in Public Health*. 2021. Vol. 9. DOI: 10.3389/fpubh.2021.647357.
- Datkhayev U. M. et al. Validation of spectrophotometric method for determination of thiamazole in liquids by dissolution test for the transdermal form. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019. Vol. 53. № 6. P. 572–576. DOI: 10.1007/s11094-019-02039-3.
- Ashirov M. Z. et al. Study of cold-pressed tobacco seed oil properties by gas chromatography method. *The Scientific World Journal*. 2020. P. 1–5. DOI: 10.1155/2020/8852724.

- Turgumbayeva A. et al. A review on the medicinal plant *Echinops Ritro* species: phytochemistry and biological activity. *Farmacia*. 2023. Vol. 71. № 3. P. 455–462. DOI: 10.31925/farmacia.2023.3.2.
- Tleubayeva M. I. et al. Investigation of CO₂ extract of *Portulaca oleracea* for antioxidant activity from raw material cultivated in Kazakhstan. *International Journal of Biomaterials*. 2022. P. 1–11. DOI: 10.1155/2022/6478977.
- Turgumbayeva A. et al. Antimicrobial efficacies of *Brassica napus* L. essential oils/ nanoparticles composites. *Journal of Nanos-structures*. 2021. Vol. 11. № 3. P. 524–533. DOI: 10.22052/JNS.2021.03.010.
- Turgumbayeva A. et al. Study of phytochemical compounds of *Plantago major* leaves grown in Kazakhstan. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69. № 4. P. 1019–1026. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e96526.
- Kozhanova K. et al. Unlocking the potential: exploring pharmacological properties from Apiaceae family. *Pharmacia*. 2025. Vol. 72. P. 1–14. DOI: 10.3897/pharmacia.72.e145193.
- Mombekov S. et al. Study of the chemical components of CO₂ extracts from the underground part of *Ferula asafoetida* L. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 1 (53). P. 115–122. DOI: 10.15587/2519-4852.2025.323987.
- Rakhymbayev N. et al. Component composition and antimicrobial activity of subcritical CO₂ extract of *Ferula asafoetida* L. growing in Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 2 (42). 82–91. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.266654.
- Mazur I. et al. Periodontal status and bone metabolism in women in reproductive and postmenopausal periods. *Hormone and Metabolic Biology Clinical Investigation*. 2020. Vol. 41. № 3. DOI: 10.1515/hmbci-2020-0011.
- Womack J., Jones D. Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation. *Alpina Publisher*. 2011. P. 45–50.
- Chomać-Pierzecka E. Innovation as an attribute of the sustainable development of pharmaceutical companies. *Sustainability*. 2025. Vol. 17. № 6. P. 2417. DOI: 10.3390/su17062417.
- Ghelani H., translator. Advances in lean manufacturing: improving quality and efficiency in modern production systems. *International Journal of Scientific Research and Management*. 2021. Vol. 9. № 06. P. 611–625. DOI: 10.18535/ijssrm/v9i06.ec02.
- Taher M. A., Bashar M. The impact of lean manufacturing concepts on industrial processes' efficiency and waste reduction. *International Journal of Progressive Research in Engineering Management and Science*. 2024. Vol. 4. P. 338–349.
- Liker J. The Toyota Way: 14 Management Principles from the World's Greatest Manufacturer. *Alpina Publisher*, 2005. P. 90–95.
- Shook J. Managing to learn: using the A3 management process. *Lean Enterprise Institute*, 2008. P. 55–60.
- Poppendieck M., Poppendieck T. Lean Software Development: An Agile Toolkit. *Addison-Wesley*, 2003. P. 102–108.
- Kundu G. Lean wastes: classifications from different industry perspectives. *ICTACT Journal on Management Studies*. 2015. Vol. 1. P. 39–42. DOI: 10.21917/ijms.2015.0007.
- Kaul A., Bhattacharjee A. Performance evaluation of lean-green healthcare manufacturing plants: a fuzzy TOPSIS approach. *Lecture Notes in Mechanical Engineering*. Springer, 2022. DOI: 10.1007/978-981-16-5551-7_3.
- Tierney A. A. et al. Examining the relationship between the lean management system and quality improvement care management processes. *Quality Management in Health Care*. 2022. Vol. 31. № 1. P. 1–6. DOI: 10.1097/QMH.0000000000000318.
- Teich S. T., Faddoul F. F. Lean management: the journey from Toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2013. Vol. 4. № 2. P. e0007. DOI: 10.5041/RMMJ.10107.
- Miozza M., Brunetta F., Appio F. P. Digital transformation of the pharmaceutical industry: a future research agenda for management studies. *Technological Forecasting and Social Change*. 2024. Vol. 207. P. 123580. DOI: 10.1016/j.techfore.2024.123580.
- Javaid M. et al. Leveraging lean 4.0 technologies in healthcare: an exploration of its applications. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*. 2024. Vol. 6. P. 138–151. DOI: 10.1016/j.abst.2024.08.001.
- Powell D., Alfnes E., Strandhagen J. O., Dreyer H. ERP support for lean production. *Advances in Production Management Systems. Value Networks: Innovation, Technologies, and Management / J., Frick B. T. Laugen (eds). APMS 2011. IFIP Advances in Information and Communication Technology*. Vol. 384. Berlin, Heidelberg : Springer, 2012. DOI: 10.1007/978-3-642-33980-6_14.
- Sieckmann F. et al. Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprises. *Procedia Manufacturing*. 2018. Vol. 21. P. 814–821. DOI: 10.1016/j.promfg.2018.02.188.
- Emiliani B. Lean leadership. *Lean Enterprise Institute*, 2010. P. 120–125.
- Womack J., Jones D. Lean thinking: banish waste and create wealth in your corporation. 1996. DOI: 10.1038/sj.jors.2600967.
- Schumacher S. et al. Lean production systems 4.0: systematic literature review and field study on the digital transformation of lean methods and tools. *International Journal of Production Research*. 2022. Vol. 61, № 24. P. 8751–8773. DOI: 10.1080/00207543.2022.2159562.
- Madalaimuthu M. Regulatory in the pharmaceutical industry. *Journal of Social Science and Humanities*. 2025. Vol. 7. P. 37–42. DOI: 10.53469/jssh.2025.7(03).08.
- Akomea-Frimpong I. et al. The role of public private partnerships in circular economy of pharmaceutical industry. 2025.
- Rajpuriya D. Regulatory harmonization: streamlining global pharmaceutical validation practices. *International Journal of Scientific Research in Computer Science, Engineering and Information Technology*. 2025. Vol. 11. P. 1173–1183. DOI: 10.32628/CSEIT251112118.
- Somani A. Disruptions and delays: investigating the factors determining complexity and challenges of supply chain in pharmaceutical industry: an empirical investigation. *Journal of Informatics Education and Research*. 2025. Vol. 5. DOI: 10.52783/jier.v5i2.2732.
- de Margerie V. et al. Continuous manufacture of hydroxychloroquine sulfate drug products via hot melt extrusion technology to meet increased demand during a global pandemic: from bench to pilot scale. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 605. P. 120818. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120818.
- Tripathi V. et al. Development of a data-driven decision-making system using lean and smart manufacturing concept in industry 4.0: a case study. *Mathematical Problems in Engineering*. 2022. DOI: 10.1155/2022/3012215.
- Khalid S. Optimization of pharmaceutical processes using artificial intelligence. *Clinical Medicine and Health Research Journal*. 2025. Vol. 5. P. 1134–1144. DOI: 10.18535/cmhrj.v5i1.447.
- Michelle Grace Tetteh-Cesar, Sumit Gupta, Konstantinos Salonitis, Sandeep Jagtap, Implementing Lean 4.0: a review of case studies in pharmaceutical industry transformation. *Technological Sustainability*. 2024. Vol. 3. Iss. 3. P. 354–372. DOI: 10.1108/TECHS-02-2024-0012.

- Sivachenko L. A., Sevostyanov V. S., Il'ina T. N. Problem tasks in the field of resource and energy saving technologies. *IOP Conference Series: Journal of Physics: Conference Series*. 2018. Vol. 1066. P. 012021. DOI: 10.1088/1742-6596/1066/1/012021.
- Mosconi E. M., Colantoni A., Tarantino M. Strategies for enhancing the efficiency of packaging and managing packaging waste in compliance with regulations. In: *Waste Management for a Sustainable Future – Technologies, Strategies and Global Perspectives*. IntechOpen, 2024. DOI: 10.5772/intechopen.1007064.
- Pimenov D. Y. et al. Resource saving by optimization and machining environments for sustainable manufacturing : a review and future prospects. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2022. Vol. 166. P. 112660. DOI: 10.1016/j.rser.2022.112660.
- Suwanda. Implementation of lean manufacturing to increase company production efficiency. *Jurnal Stagfasi: Ekonomi, Manajemen dan Akuntansi*. 2023. Vol. 1. № 1. P. 1–6. DOI: 10.2988-0785.
- ElLithy M.H. et al. Challenges experienced during pharmacy automation and robotics implementation in JCI accredited hospital in the Arabian Gulf area: FMEA analysis-qualitative approach. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023. Vol. 31 (9). P. 101725. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101725.
- Radnor Z. Implementing Lean in health care. *Public Money & Management*. 2010. DOI: 10.1080/09540962.2010.546109.
- Бурменко Ю. Г. Ресурсосбережение и бережливые технологии в фармацевтическом производстве. Издательство РАН, 2019. С. 80–85.
- Лапин А. В. Фармацевтическое производство: оптимизация процессов и Lean-технологии. Медицинское издательство, 2017. С. 90–95.
- Власов И. Н., Петров А. С. Six Sigma и Lean: интегрированный подход к управлению качеством. *Наука и практика*. 2015. С. 110–120.
- Фармацевтическое производство и Lean: анализ и внедрение технологий ресурсосбережения / под ред. Н. И. Кузнецова. Фарма, 2020. С. 200–210.
- Holweg M. The genealogy of Lean production. *Journal of Operations Management*. 2007. DOI: 10.1016/j.jom.2006.09.005.
- Михайлов Д. Н., Сидоров А. В. Методы повышения эффективности фармацевтического производства с использованием Lean и Kaizen. *Фармацевтический вестник*. 2019. С. 75–85.
- Федоров А. В. Современные подходы к управлению проектами на фармацевтических предприятиях. *Журнал менеджмента и инноваций*. 2022. С. 55–65.
- Чернышов В. П. Экономика бережливого производства и ресурсосбережения в фармацевтической отрасли. *Экономика и бизнес*. 2020. С. 35–40.
- Bortolotti T., Boscarri S., Danese P. Successful lean implementation: Organizational culture and soft lean practices. *International Journal of Production Economics*. 2014. 160. DOI: 10.1016/j.ijpe.2014.10.013.
- Chiarini A., Baccarani C., Mascherpa V. Lean production, Toyota Production System and Kaizen philosophy: A conceptual analysis from the perspective of Zen Buddhism. *The TQM Journal*. 2018. 30. DOI: 10.1108/TQM-12-2017-0178.

REFERENCES

- Zhakupbekov, K., Posylkina, O., Zhumabayev, N., Datkhayev, U., Zhumabayev, N., Almurzaeva, A., & Mukanova, A. (2023). Analysis of the current state of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2 (42)), 57–67. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.267787>.
- Issatayeva, N., Datkhayev, U., Datkhayeva, G., Abdullabekova, R., Zhakupbekov, K. (2024). Public-private partnership as a factor in the development of the pharmaceutical industry economy of the Republic of Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (51), 96–103. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.285773>.
- Datkhayev, U., Shopabaeva, A., Zhakupbekov, K., Shertaeva, C., Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., et al. (2016). Determination of seasonal demand for pharmaceutical staff. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 36 (2), 105–111. Retrieved from: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v36-2/18.pdf>
- Umurzakhova, G., Zhakupbekov, K., Sultanbekov, A., Tulemissov, S., Dilbarkhanov, B., Sapakbay, M., Datkhayev, U. (2017). Analyzing the Ways to Improve Personnel Management in the Pharmaceutical Industry of Kazakhstan. *Journal of Global Pharma Technology*, 9 (11), 223–237.
- Zhakupbekov, K., Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., Issatayeva, N., Shopabaeva, A., Shertaeva, C., & Datkhayev, U. (2018). Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 11 (3), 62. https://doi.org/10.4103/atmph.atmph_194_177.
- Serikbayeva, E.A., Zhakupbekov, K.S., Umurzakhova, G.Zh., Datkhayev, U.M., Kauypova, F.E., Dyusembinova, G.A. (2020). Methods of Assessing the Possibility of Forming a Branch Regional Clusters in RK. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11 (6), 425–434. Retrieved from: <https://www.sysrevpharm.org/articles/methods-of-assessing-the-possibility-of-forming-a-branch-regional-clusters-in-rk.pdf>
- Shertaeva, C., Tulemissov, S., Botabayeva, R., Blinova, O., Mamytbayeva, K., Zhanabayev, N., Ibragimov, G., Datkhayev, U., & Zhakupbekov, K. (2014). Improvement of medicine provision of patients with a chronic obstructive lung illness on the basis of pharmaceutical and economical investigations. *Life Science Journal*, 11 (9s), 16–23.
- Li, Z., & Li, X. (2021). Will Innovation of Pharmaceutical Manufacturing Improve Perceived Health? *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.647357>.
- Datkhayev, U.M., Sakipova, Z.B., Ustenova, G.O., Zhakupbekov, K.S., Kozhanova, K.K., Kapsalyamova, E.N., et al. (2019). Validation of Spectrophotometric Method for Determination of Thiamazole in Liquids by Dissolution Test for the Transdermal Form. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53 (6), 572–576. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02039-3>.
- Ashirov, M.Z., Datkhayev, U.M., Myrzakozha, D.A., Sato, H., Zhakupbekov, K.S., Rakhymbayev, N.A., Sadykov, B.N. (2020). Study of Cold-Pressed Tobacco Seed Oil Properties by Gas Chromatography Method. *The Scientific World Journal*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2020/8852724>.
- Turgumbayeva, A., Zhanat, T., Zhakupbekov, K., Kalykova, A., Kartbayeva, E., Mombekov, S., Tastambek, K., Akhelova, S., Sadykov, N., Omari, A., Dauletova, G., Altynbayeva, G., Dilbarkhanov, B. (2023). A review on the medicinal plant Echinops Ritro species: phytochemistry and biological activity. *Farmacia*, 71 (3), 455–462. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.3.2>.

- Tleubayeva, M.I., Abdullabekova, R.M., Datkhayev, U.M., Ishmuratova, M.Yu., Alimzhanova, M.B., Kozhanova, K.K., et al. (2022). Investigation of CO₂ Extract of *Portulaca oleracea* for Antioxidant Activity from Raw Material Cultivated in Kazakhstan. *International Journal of Biomaterials*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2022/6478977>.
- Turgumbayeva, A., Tileuberdi, N., Zhakipbekov, K., Tulemissov, S., Umurzakhova, G., & Utegenova, G. (2021). Antimicrobial efficacies of *Brassica Napus* L. essential oils/ nanoparticles composites. *Journal of Nanostructures*, 11 (3), 524–533. <https://doi.org/10.22052/JNS.2021.03.010>.
- Turgumbayeva, A., Zhakipbekov, K., Shimirova, Z., Akhelova, S., Amirkhanova, A., Koilybayeva, M., et al. (2022). Study of phytochemical compounds of *Plantago major* leaves grown in Kazakhstan. *Pharmacia*, 69 (4), 1019–1026. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e96526>.
- Kozhanova, K., Alimanova, A., Datkhayev, U., Serikbayeva, E., Kayupova, F., Zhumalina, K., Ashirov, M., & Zhakipbekov, K. (2025). Unlocking the potential exploring pharmacological properties from Apiaceae family. *Pharmacia*, 72, 1–14. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.72.e145193>.
- Mombekov, S., Rakhymbayev, N., Zhakipbekov, K., Sagindykova, B., Akhatova, S., Amirov, M., Zhuravel, I., Nurmahanova, A., Ashirov, M., Daulbayeva, A., & Kolisnyk, S. (2025). Study of the chemical components of CO₂ extracts from the underground part of *Ferula Asafoetida* L. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1 (53)), 115–122. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323987>.
- Rakhymbayev, N., Datkhayev, U., Sagindykova, B., Myrzakozha, D., Zhakipbekov, K., & Iskakbayeva, Z. (2023). Component composition and antimicrobial activity of subcritical CO₂ extract of *Ferula asafoetida* L., growing in the territory of Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 82–91. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.266654>.
- Mazur, I., Dilbarkhanov, B., Kuracha, X., Novoshytsky, V., Suprunovych, I., & Zhakipbekov, K. (2020). Periodontal status and bone metabolism in women in reproductive and postmenopausal periods. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 3, 41 (3). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0011>.
- Womack, J., & Jones, D. (2011) *Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*. Alpina Publisher, 45–50.
- Chomać-Pierzecka, E. (2025). Innovation as an Attribute of the Sustainable Development of Pharmaceutical Companies. *Sustainability*, 17 (6), 2417. <https://doi.org/10.3390/su17062417>.
- Ghelani, Harshitkumar, translator (2021). *Advances in Lean Manufacturing: Improving Quality and Efficiency in Modern Production Systems*. *International Journal of Scientific Research and Management (IJSRM)*, 9(06), 611–625. <https://doi.org/10.18535/ijrm/v9i06.ec02>.
- Taher, Md Abu, & Bashar, Mahboob (2024). The impact of lean manufacturing concepts on industrial processes' efficiency and waste reduction. *International Journal of Progressive Research in Engineering Management and Science*, 4, 338–349.
- Liker, J. (2005). The Toyota Way: 14 Management Principles from the World's Greatest Manufacturer. *Alpina Publisher*, 90–95.
- Shook, J. (2008). Managing to Learn: Using the A3 Management Process. *Lean Enterprise Institute*, 55–60.
- Poppendieck, M., & Poppendieck, T. (2003). *Lean Software Development: An Agile Toolkit*. Addison-Wesley, 102–108.
- Kundu, Goutam. (2015). Lean wastes: classifications from different industry perspectives. *ICTACT Journal on Management Studies*, 01, 39–42. <https://doi.org/10.21917/ijms.2015.0007>.
- Kaul, Arshia, & Bhattacharjee, Anindo. (2022). Performance Evaluation of Lean-Green Healthcare Manufacturing Plants: A Fuzzy TOPSIS Approach. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5551-7_3.
- Tierney, A.A., Shortell, S.M., Rundall, T.G., Blodgett, J.C., & Reponen, E. (2022). Examining the Relationship Between the Lean Management System and Quality Improvement Care Management Processes. *Qual Manag Health Care*, 31 (1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/QMH.0000000000000318>.
- Teich, S.T., & Faddoul, F.F. (2013) Lean management-the journey from toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Med J.*, Apr 30, 4 (2), e0007. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10107>.
- Miozza, M., Brunetta, F., Appio, F.P. (2024). Digital transformation of the Pharmaceutical Industry: A future research agenda for management studies. *Technological Forecasting and Social Change*, 207, 123580. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2024.123580>.
- Mohd, Javaid, Abid, Haleem, Ravi, Pratap Singh, Sumit, Gupta (2024). Leveraging lean 4.0 technologies in healthcare: An exploration of its applications. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*, 6, 138–151. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2024.08.001>.
- Powell, D., Alfnes, E., Strandhagen, J.O., & Dreyer, H. (2012). ERP Support for Lean Production. In: Frick, J., Laugen, B.T. (eds) *Advances in Production Management Systems. Value Networks: Innovation, Technologies, and Management*. APMS 2011. IFIP Advances in Information and Communication Technology, vol. 384. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-33980-6_14.
- Sieckmann, F., Ngoc, H.Ng., Helm, R., & Kohl, H. (2018). Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprises. *Procedia Manufacturing*, 21, 814–821. <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2018.02.188>.
- Emiliani, B. (2010). Lean Leadership. *Lean Enterprise Institute*, 120–125.
- Womack, J., & Jones, D. (1996). *Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*. <https://doi.org/10.1038/sj.jors.2600967>.
- Schumacher, S., Hall, R., Bildstein, A., & Bauernhansl, T. (2022). Lean Production Systems 4.0: systematic literature review and field study on the digital transformation of lean methods and tools. *International Journal of Production Research*, 61 (24), 8751–8773. <https://doi.org/10.1080/00207543.2022.2159562>.
- Madalaimuthu, M. (2025). Regulatory in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Social Science and Humanities*, 7, 37–42. [https://doi.org/10.53469/jssh.2025.7\(03\).08](https://doi.org/10.53469/jssh.2025.7(03).08).
- Akomea-Frimpong, I., Tumpa, R., Ofori, J., Tetteh, P., & Botchway, B. (2025). The role of public private partnerships in circular economy of pharmaceutical industry.
- Rajpuriya, D. (2025). Regulatory Harmonization: Streamlining Global Pharmaceutical Validation Practices. *International Journal of Scientific Research in Computer Science, Engineering and Information Technology*, 11, 1173–1183. <https://doi.org/10.32628/CSEIT251112118>.
- Somani, A. (2025). Disruptions and Delays: Investigating the factors determining complexity and challenges of Supply Chain in Pharmaceutical Industry: An Empirical Investigation. *Journal of Informatics Education and Research*, 5. <https://doi.org/10.52783/jier.v5i2.2732>.
- de Margerie, V., Mcconville, Ch., Dadou, S., Li, Shu, Boulet, P., Aranda, L., Walker, A., Mohylyuk, V., Jones, D., Murray, B., & Andrews, G. (2021). Continuous Manufacture of Hydroxychloroquine Sulfate Drug Products via Hot Melt Extrusion Technology to Meet Increased Demand During a Global Pandemic: From Bench to Pilot Scale. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120818. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120818>.

- Tripathi, V., Chattopadhyaya, S., Mukhopadhyay, A., Saraswat, S., Sharma, S., Li, Ch., & Sivanraju, R. (2022). Development of a Data-Driven Decision-Making System Using Lean and Smart Manufacturing Concept in Industry 4.0: A Case Study. *Mathematical Problems in Engineering*. <https://doi.org/10.1155/2022/3012215>.
- Khalid, Sh. (2025). Optimization of Pharmaceutical Processes Using Artificial Intelligence. *Clinical Medicine And Health Research Journal*, 5, 1134–1144. <https://doi.org/10.18535/cmhrj.v5i1.447>.
- Tetteh-Caesar, M.G., Gupta, S., Saloniitis, K., & Jagtap, S. (2024). Implementing Lean 4.0: a review of case studies in pharmaceutical industry transformation. *Technological Sustainability*, 3 (3), 354–372. <https://doi.org/10.1108/TECHS-02-2024-0012>.
- Sivachenko, L.A., Sevostyanov, V.S., & Il'ina, T.N. (2018). Problem tasks in the field of resource and energy saving technology. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1066 012021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1066/1/012021>.
- Maria Mosconi, E., Colantoni, A., & Tarantino, M. (2024). Strategies for Enhancing the Efficiency of Packaging and Managing Packaging Waste in Compliance with Regulations. Waste Management for a Sustainable Future – Technologies, Strategies and Global Perspectives. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1007064>.
- Pimenov, D.Y., Mozammel, M., Gupta, M.K., Machado, Á.R., Pintaude, G., Unune, D.R., Khanna, N., Khan, A.M., Tomaz, Í., Wojciechowski, S., & Kuntoglu, M. (2022). Resource saving by optimization and machining environments for sustainable manufacturing: A review and future prospects. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 166, 112660. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2022.112660>.
- Suwanda (2023). Implementation of Lean Manufacturing to increase Company Production Efficiency. *Jurnal Stagfasi: Ekonomi, Manajemen dan Akuntansi*, 01 (1–6). <https://doi.org/10.2988-0785>.
- ElLithy, M.H., Alsamani, O., Salah, H., Opinion, F.B., & Abdelghani, L.S. (2023). Challenges experienced during pharmacy automation and robotics implementation in JCI accredited hospital in the Arabian Gulf area: FMEA analysis-qualitative approach *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31, 9, 101725. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101725>.
- Radnor, Z. (2010). Implementing Lean in Health Care. *Public Money & Management*. <https://doi.org/10.1080/09540962.2010.546109>.
- Burmenko, Yu.G. (2019) Resursosberezhenie i berezhlivye tekhnologii v farmatsevticheskom proizvodstve [Resource saving and lean technologies in pharmaceutical production]. Izdatel'stvo RAN, 80–85.
- Lapin, A.V. (2017) Farmatsevticheskoe proizvodstvo: optimizatsiia protsessov i Lean tekhnologii [Pharmaceutical production: process optimization and Lean technologies]. Meditsinskoe izdatel'stvo, 90–95.
- Vlasov, I.N., & Petrov, A.S. (2015). Six Sigma i Lean: integrirovannyi podkhod k upravleniiu kachestvom [Six Sigma and Lean: an integrated approach to quality management]. Nauka i praktika, 110–120.
- Kuznetsov, N.I. (ed.). (2020). Farmatsevticheskoe proizvodstvo i Lean: analiz i vnedrenie tekhnologii resursosberezheniia [Pharmaceutical production and Lean: analysis and implementation of resource-saving technologies]. Farma, 200–210.
- Holweg, M. (2007). The Genealogy of Lean Production. *Journal of Operations Management*. <https://doi.org/10.1016/j.jom.2006.09.005>.
- Mikhailov, D.N., & Sidorov, A.V. (2019) Metody povysheniia effektivnosti farmatsevticheskogo proizvodstva s ispol'zovaniem Lean i Kaizen [Methods for improving the efficiency of pharmaceutical production using Lean and Kaizen]. *Farmatsevticheskii vestnik*, 75–85.
- Fedorov, A.V. (2022) Sovremennye podkhody k upravleniiu proektami na farmatsevticheskikh predpriiatiakh [Modern approaches to project management in pharmaceutical enterprises]. *Zhurnal menedzhmenta i innovatsii*, 55–65.
- Chernyshov, V.P. (2020). Ekonomika berezhlivogo proizvodstva i resursosberezheniia v farmatsevticheskoi otrasli [Economics of lean production and resource saving in the pharmaceutical industry]. *Ekonomika i biznes*, 35–40.
- Bortolotti, T., Boscari, S., & Danese, P. (2014). Successful lean implementation: Organizational culture and soft lean practices. *International Journal of Production Economics*, 160. <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2014.10.013>.
- Chiarini, A., Baccarani, C., & Mascherpa, V. (2018). Lean production, Toyota Production System and Kaizen philosophy: A conceptual analysis from the perspective of Zen Buddhism. *The TQM Journal*, 30. <https://doi.org/10.1108/TQM-12-2017-0178>.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2025

Стаття прийнята до друку 05.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Data availability. The present review relies exclusively on open-access scientific literature and does not involve the generation of new experimental results. All consulted references are properly cited in the text, and supplementary information may be provided by the corresponding author upon justified request.

Conflict of interest. The authors declare the absence of any financial or commercial relationships that could be interpreted as having influenced the analysis or conclusions of this work.

Acknowledgments. The authors would like to sincerely thank colleagues from both academia and industry for their valuable insights regarding the application of lean manufacturing within the pharmaceutical sector. The constructive feedback and recommendations provided by the journal's editorial team and reviewers are also gratefully acknowledged.

Authors' contribution:

Nysankulov A.B. – collection and analysis of literature sources, preparation of the abstract and keywords;

Seitova Z.D. – participation in the development of the article structure, formatting of the material;

Daulbayeva A.O. – data analysis, contribution to writing the “Materials and methods” section;

Ashirov M.Z. – formulation of the research idea, overall supervision of the work, scientific editing and final revision of the article;

Rakhymbayev N.A. – development of the research concept, critical analysis and interpretation of results;

Zhakupbekov K.S. – participation in the discussion of results, formulation of conclusions, verification of the article's compliance with journal requirements.

E-mail address for correspondence with authors:

ashirov.m@kaznmu.kz

UDC 615.322:582.991:615.074:547.814.5

Liliia BUDNIAK

PhD (Pharmacy), Associate Professor, Associate Professor of 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**Olena HLUSHCHENKO**

PhD (Pharmacy), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Industrial Technology of Medicines, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (chelentechnos@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5423-3737**SCOPUS:** 59130657700**Ivanna HUMENNA**

PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Foreign Languages, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (gumenna@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2830-7878**Tatiana DIADIUN**

Candidate of Pharmacy (PhD), Associate Professor, Associate Professor of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (diadiunscience@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5742-5443**SCOPUS:** 56768060000**Roman KOTSYUBA**

PhD, Associate Professor, Associate Professor of 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**Liliia KOSTYSHYN**

PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy, Bukovinian State Medical University, Teatralnaya square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (kostyshynlilia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5467-6714**SCOPUS:** 57221439713

To cite this article: Budniak L., Hlushchenko O., Humenna I., Diadiun T., Kotsyuba R., Kostyshyn L. (2025). Oderzhannia fitosubstansii z travy *Zinnia elegans* Jacq. ta vyznachennia v nykh vmistu flavonoidiv [Obtaining phytosubstances from *Zinnia elegans* Jacq. herb and determination of their flavonoid content]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 235–243, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-235>

**OBTAINING PHYTOSUBSTANCES FROM ZINNIA ELEGANS JACQ.
HERB AND DETERMINATION OF THEIR FLAVONOID CONTENT**

Actuality. The growing interest in phytopharmaceuticals is driven by their safety profile, biological activity, and synergistic effects of biologically active substances. *Zinnia elegans* Jacq., a representative of the Asteraceae family, is a promising source of flavonoids with potential antioxidant, hepatoprotective, and anti-inflammatory properties. Therefore, optimizing extraction conditions to obtain flavonoid-enriched phytosubstances is of practical and scientific relevance.

The purpose of the study was to obtain phytosubstances from the herb of *Zinnia elegans* Jacq. using different ethanol concentrations and to determine the qualitative composition and quantitative content of flavonoids.

Material and methods. Eight series of phytosubstances were obtained by maceration with stirring using ethanol concentrations ranging from 10% to 80% at a raw material-to-extractant ratio of 1:10. The total flavonoid content was determined spectrophotometrically at 408 nm (as rutin equivalent), while the qualitative and quantitative composition of individual flavonoids in the extract with the highest yield was analyzed using high performance liquid chromatography (HPLC).

Research results. The study confirmed that ethanol concentration significantly affects the extraction efficiency of flavonoids from *Zinnia elegans* Jacq. herb. The highest total flavonoid content (9.16%) was obtained using 70% ethanol, while higher concentrations reduced extraction efficiency. HPLC analysis of the 70% ethanol extract identified five individual flavonoids: rutin, isoquercitrin, astragalin, silybin, and rhamnetin, with a total content of 7.87 mg/g. Rhamnetin predominated (4.57 mg/g), confirming its pharmacological significance.

Conclusion. The findings demonstrate that 70% ethanol provides optimal conditions for extracting flavonoids from *Zinnia elegans* Jacq. herb. The presence of rhamnetin as a dominant compound highlights the potential of this species as a promising source of biologically active flavonoids for further phytopharmaceutical development.

Key words: *Zinnia elegans* Jacq., herb, maceration with stirring, flavonoids, spectrophotometric method, HPLC.

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

Олена ГЛУЩЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (chelentechnos@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5423-3737

SCOPUS: 59130657700

Іванна ГУМЕННА

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри іноземних мов, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, вул. майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (gumenna@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2830-7878

Тетяна ДЯДЮН

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (diadiunscience@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5742-5443

SCOPUS: 56768060000

Роман КОЦЮБА

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри іноземних мов, Тернопільський національний медичний університет 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

Лілія КОСТИШИН

доктор філософії, асистент кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (kostyshynlilia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5467-6714

SCOPUS: 57221439713

Бібліографічний опис статті: Будняк Л., Глущенко О., Гуменна І., Дядюн Т., Коцюба Р., Костишин Л. (2025). Отримання фітосубстанцій із трави *Zinnia elegans* Jacq. та визначення в них вмісту флавоноїдів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 235–243, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-235>

ОТРИМАННЯ ФІТОСУБСТАНЦІЙ ІЗ ТРАВИ *ZINNIA ELEGANS* JACQ. ТА ВИЗНАЧЕННЯ В НИХ ВМІСТУ ФЛАВОНОЇДІВ

Актуальність. Зростання інтересу до фітопрепаратів зумовлене їхньою безпечністю, біологічною активністю та синергічною дією біологічно активних речовин. *Zinnia elegans* Jacq., представник родини Asteraceae, є перспективним джерелом флавоноїдів з вираженими антиоксидантними, гепатопротекторними та протизапальними властивостями. Тому оптимізація умов екстрагування для отримання фітосубстанцій, збагачених флавоноїдами, має як практичне, так і наукове значення.

Мета дослідження – отримати фітосубстанції із трави *Zinnia elegans* Jacq. з використанням різних концентрацій етанолу, визначити якісний склад і кількісний вміст флавоноїдів.

Матеріал і методи. Вісім серій фітосубстанцій отримано методом мацерації з перемішуванням, з використанням етанолу в концентраціях від 10 до 80% у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 408 нм (у перерахунку на рутин), якісний склад і кількісний вміст окремих сполук в екстракті з найвищим виходом досліджували методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Результати дослідження. Встановлено, що концентрація етанолу істотно впливає на ефективність екстракції флавоноїдів із трави *Zinnia elegans* Jacq. Найвищий вміст суми флавоноїдів (9,16%) отримано з використанням 70% етанолу, тоді як подальше підвищення концентрації знижувало ефективність екстрагування. Методом вискоєфективної рідинної хроматографії у фітосубстанції (70% етанол) ідентифіковано п'ять індивідуальних флавоноїдів: рутин, ізокверцитрин, астрагалін, силібінін і рамнетин, із загальним вмістом 7,87 мг/г. Переважав рамнетин (4,57 мг/г), що свідчить про його фармакологічну значущість.

Висновок. Оптимальною концентрацією для вилучення флавоноїдів із трави *Zinnia elegans* Jacq. є 70% етанол. Переважання рамнетину підтверджує перспективність виду як джерела біологічно активних флавоноїдів для подальшого розроблення фітопрепаратів.

Ключові слова: *Zinnia elegans* Jacq., трава, мацерація з перемішуванням, флавоноїди, спектрофотометричний метод, ВЕРХ.

Introduction. Actuality. Ensuring effective and high-quality prevention, as well as comprehensive treatment of various diseases, remains closely associated with the development and implementation of phytopharmaceuticals containing plant-derived raw materials. Medicinal plants have long attracted human interest due to their therapeutic potential (Budniak, 2023; Storozhuk, 2024).

The use of medicinal plants in healthcare has a centuries-old tradition (Stoiko & Kurylo, 2018). It is widely recognized that biologically active compounds in plants occur in naturally balanced proportions. Plant-based medicines influence the human body through a synergistic combination of bioactive substances and essential microelements.

One of the principal advantages of phytotherapy is its low incidence of adverse effects, even with prolonged administration of herbal preparations (Slobodianiuk, 2022; Storozhuk, 2024).

In this regard, particular attention has been focused on the extraction and investigation of phytosubstances derived from *Zinnia elegans* Jacq., a promising representative of the Asteraceae family.

Zinnia elegans Jacq. is an annual herbaceous species with a bushy growth habit and well-developed foliage, typically attaining a height of 30–90 cm, although individual specimens may reach up to 120 cm. The plant exhibits a prolonged flowering period, extending from early summer to autumn in temperate regions. Growth may, however, decelerate under conditions of excessive heat, particularly when the plant is affected by fungal infections.

The species demonstrates considerable morphological variability in its floral structures, producing single, semi-double, and double flower forms with a broad color spectrum, including shades of red, orange, yellow, pink, lavender, crimson, green and white.

Leaves are arranged oppositely, ovate to lanceolate in shape, closely clasping the stems, and may reach up to approximately 12,5 cm in length. Due to its wide range of flower colors, prolonged blooming period, and adaptability to temperate climates, *Zinnia elegans* Jacq. possesses significant ornamental value and remains one of the most cultivated representatives of the Asteraceae family (*Zinnia elegans*, https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=a618&utm_source=chatgpt.com#AllImages).

Zinnia elegans Jacq. is among the most widely distributed species in the southern and eastern regions of the United States, including Texas, Florida, Georgia, South Carolina, Alabama, and Louisiana, as well as along the western coast, particularly in California (*Zinnia elegans*, <https://bonap.net/MapGallery/County/Zinnia%20elegans.png>).

The species thrives in fertile, evenly moist, and well-drained soils under conditions of adequate sunlight.

Seed sowing is typically carried out directly in open soil after the last spring frosts (*Zinnia elegans*, https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=a618&utm_source=chatgpt.com#AllImages).

In Ukraine, *Zinnia elegans* Jacq. has been introduced as an ornamental plant (Tulub, 2022).

Due to its prolonged flowering period, bright inflorescence colors, and low maintenance requirements, this species is widely used for ornamental landscaping and decorative planting (*Zinnia elegans*, https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=a618&utm_source=chatgpt.com#AllImages).

In the inflorescences of *Zinnia elegans* Jacq., acetylated diglucosides of cyanidin and pelargonidin have been identified (Gomaa, 2018; Burlec, 2019).

Another important class of secondary metabolites in this species is terpenoids, which are present in the essential oil. It has been established that the essential oil extracted from the inflorescences of *Zinnia elegans* Jacq. contains germacrene D and *p*-cymene as major constituents (Burlec, 2019).

Several sesquiterpenes, including cyniolide, germacrene D, and cynaflorin III, have been identified in the aerial parts and roots of the plant (Gomaa, 2018; Burlec, 2019).

The seeds of *Zinnia elegans* Jacq. are characterized by a relatively high oil content (approximately 28%). It has been determined that saturated fatty acids account for about 29%, while the amount of monounsaturated fatty acids is 1.6 times higher, reaching up to 48% (Azimova, 2012; Burlec, 2019).

Moreover, acetylene compounds and alkaloids derived from nicotine have also been detected in *Zinnia elegans* Jacq. (Burlec, 2019). Among the fatty acid profile of this species, unsaturated fatty acids predominate. The highest concentrations were observed in the flowers, while the lowest were found in the leaves.

Ethnopharmacological data indicate that infusions prepared from various parts of *Zinnia elegans* Jacq. have traditionally been used for analgesic purposes (Bieski, 2012). In traditional medicine, this species is employed for its hepatoprotective, antiviral, antibacterial, antiparasitic, antifungal, and analgesic properties. In Latin American countries, the leaves and roots of *Zinnia elegans* Jacq. are used in the treatment of stomach pain, malaria, hepatitis, cough, helminthiasis, and convulsions. Extracts from this plant are also applied externally as poultices for burns, furunculosis, and ulcers (Tulub, 2022).

Scientific studies have reported antioxidant, hepatoprotective, antifungal, and antimalarial activities of this species (Hafiza, 2002; Mohamed, 2015; Gomaa, 2018). Burlec et al. demonstrated that the methanolic extract of *Zinnia elegans* Jacq. contains a substantial amount of flavonoids and exhibits higher antioxidant activity than extracts obtained using more lipophilic solvents such as chloroform or hexane. These findings suggest that the antioxidant potential is primarily associated with the presence of polyphenolic compounds (Burlec, 2018).

Given the diverse chemical composition and wide range of biological activities demonstrated by *Zinnia elegans* Jacq., further research on the extraction and quantitative evaluation of its bioactive constituents remains highly relevant. Among the numerous groups of secondary metabolites, flavonoids attract particular scientific interest due to their pronounced antioxidant potential and key role in the pharmacological activity of plant-derived preparations. Previous studies have established the presence of various flavonoid glycosides in the aerial parts of *Zinnia elegans* Jacq., suggesting that these compounds may serve as markers of its biological activity. Therefore, optimizing the extraction process to obtain flavonoid-enriched phyto-substances from the herb of *Zinnia elegans* Jacq. and evaluating their content under varying solvent concentrations are essential steps toward developing standardized phyto-substances of potential therapeutic value.

The aim of the study was to obtain phytosubstances from the herb of *Zinnia elegans* Jacq. by maceration using different concentrations of ethanol and to determine the flavonoid content in them.

Materials and methods of the study. The objects of the study were phytosubstances obtained from the herb of *Zinnia elegans* Jacq. by the maceration method with stirring, using ethanol of various concentrations as the extractant at a raw material-to-extractant ratio of 1:10.

The aerial part of the plant was collected during the early flowering stage in 2024 in the Lviv region. The voucher specimen № 371 is deposited at the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, TNMU.

The dried aerial part of *Zinnia elegans* Jacq. was ground into particles of 3–5 mm using a manual mill. The crushed raw material was placed in glass containers and poured with ethanol “to the mirror level”. Maceration was carried out with periodic stirring at a temperature of 15–20 °C for 7 days. After infusion, the extract was filtered and concentrated at a temperature of 40 °C.

The quantitative content of flavonoids in the phytosubstances obtained from *Zinnia elegans* Jacq. was determined by a spectrophotometric method, expressed in terms of rutin equivalent.

A sample of 0,1 g of the *Zinnia elegans* Jacq. phytosubstance was placed into a 25 mL volumetric flask and brought to the mark with 70% ethanol (solution A). Then, 2 mL of the previously prepared solution were transferred into another 25 mL volumetric flask, followed by the addition of 1 mL of a 2% ethanolic solution of aluminum chloride. The volume of the mixture was adjusted to the mark with 70% ethanol.

The optical density of the solution was measured after 45 minutes using a Lambda 25 Perkin Elmer spectrophotometer at a wavelength of 408 nm.

The reference solution consisted of 2 mL of solution A, 1–2 drops of diluted acetic acid, and was brought to volume with 70% ethanol.

The optical density of the standard rutin solution, prepared in the same manner as the test solution, was measured in parallel (Ohar, 2025).

The total flavonoid content, recalculated as rutin, was calculated on an absolutely dry basis of the *Zinnia elegans* Jacq. phytosubstance.

The qualitative composition and quantitative content of individual flavonoids in the extract with the highest total flavonoid amount were determined using high performance liquid chromatography (HPLC) (Budniak, 2022).

A 0,05 g (accurately weighed) portion of the obtained phytosubstance from the herb of *Zinnia elegans* Jacq., which had the highest total flavonoid content, was extracted in sealed glass vials with Teflon caps using an ultrasonic bath in 10 mL of 80% ethanol at 80 °C for 5 hours. The resulting solution was centrifuged at 3000 rpm, and the supernatant was filtered through disposable membrane filters with a pore size of 0,22 µm.

Chromatographic analysis was carried out using an Agilent Technologies 1 200 liquid chromatograph (Budniak, 2021; Feshchenko, 2021).

The mobile phase consisted of acetonitrile (A) and 0,1% formic acid solution in water (B). Elution was performed in a gradient mode (table 1).

Separation was performed on a Zorbax SB-C18 chromatographic column (3,5 µm, 150 mm × 4,6 mm) (Agilent Technologies, USA) (Khvorost, 2023). The flow rate through the column was 0,25 mL/min, the thermostat temperature – 30 °C, and the injection volume – 4 µL.

Detection was carried out at the wavelengths of 280 nm and 365 nm using a diode-array detector, with signal recording and absorption spectra registration in the range of 210–700 nm (Pyrzynska & Sentkowska, 2019).

Identification and quantification of individual flavonoid compounds were performed using standard flavonoid solutions (kaempferol, rutin, quercetin, isoquercitrin, luteolin, naringin, apigenin, neohesperidin, naringenin, astragalin, fisetin, rhamnetin, silybin, baicalin, and casticin). Calibration was performed using the external standard method. The content of individual flavonoid compounds was expressed in mg/g.

The study results were analyzed using mathematical statistics methods in Microsoft Excel. Statistical evaluation of the obtained data was carried out following the guidelines of the State Pharmacopeia of Ukraine (SPhU).

Research results and their discussion. Eight series of phytosubstances were obtained from the herb of *Zinnia elegans* Jacq. using the maceration method with stirring and ethanol (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, and 80%) as the extractant at a raw material to extractant ratio of 1:10.

The total flavonoid content in these phytosubstances was determined spectrophotometrically at a wavelength of 408 nm and expressed in terms of rutin equivalent.

The results of the total flavonoid content determination in the obtained phytosubstances are shown in fig. 1.

The study found that the ethanol concentration during extraction significantly affects the total flavonoid content in the obtained phytosubstances. As the ethanol concentration increased from 10 to 30%, a gradual rise in flavonoid content was observed – from 1% in the first series to 1,8% in the third. The use of 40% ethanol resulted in a sharp increase to 4,9%, and at 50% – to 6,3%. Further elevation to 60% yielded 8,1%, while the maximum value of 9,2% was achieved with 70% ethanol, indicating that this concentration is optimal for flavonoid extraction.

In contrast, the use of 80% ethanol led to a decrease in the amount of extracted compounds, likely due to reduced solubility of polar components in such a concentrated solvent. Thus, the most efficient extraction of total flavonoids from *Zinnia elegans* Jacq. herb is achieved using 70% ethanol as the extractant, while higher concentrations reduce the extraction efficiency.

In Series 7, the qualitative composition and quantitative content of individual flavonoid compounds were determined using the HPLC method.

The results of the conducted study are presented in fig. 2 and table 2.

In the phytosubstance (Series 7) obtained from *Zinnia elegans* Jacq. herb, the qualitative composition and quantitative content of individual flavonoid compounds – rutin, isoquercetin, astragalin, silybin, and rhamnetin – were determined using HPLC. The total flavonoid content was found to be 7,87 mg/g, with rhamnetin showing the highest concentration (4,57 mg/g).

Rhamnetin is an aglycone distinguished from quercetin by the presence of a methyl group at the 7th position. Owing to its structural features, this compound demonstrates pronounced antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, hepatoprotective, and anticancer properties.

As an antioxidant, rhamnetin efficiently neutralizes free radicals and suppresses the formation of reactive oxygen species, thereby protecting cells from oxidative stress. Its

Table 1

Gradient elution parameters

Time, min	Eluent A, %	Eluent B, %
0	5	95
20	30	70
50	100	0
60	100	0

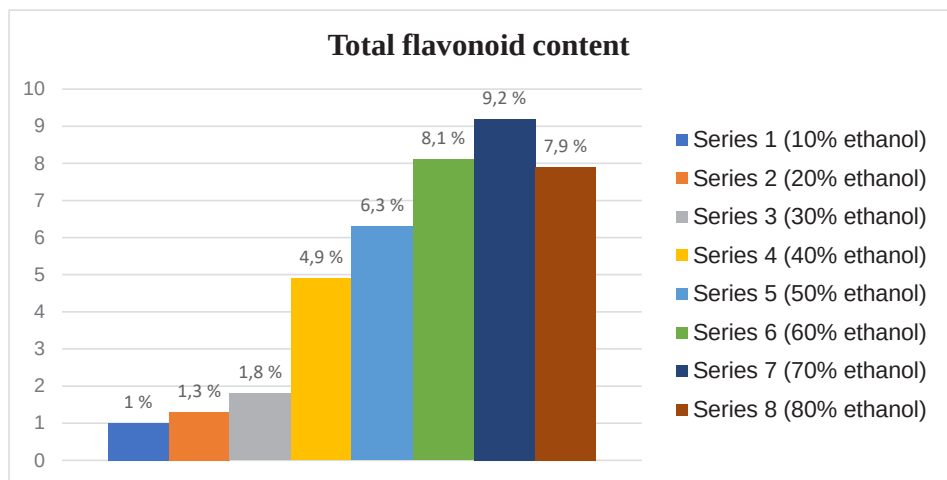


Fig. 1. Diagram of the total flavonoid content in phytosubstances from the herb of *Zinnia elegans* Jacq.

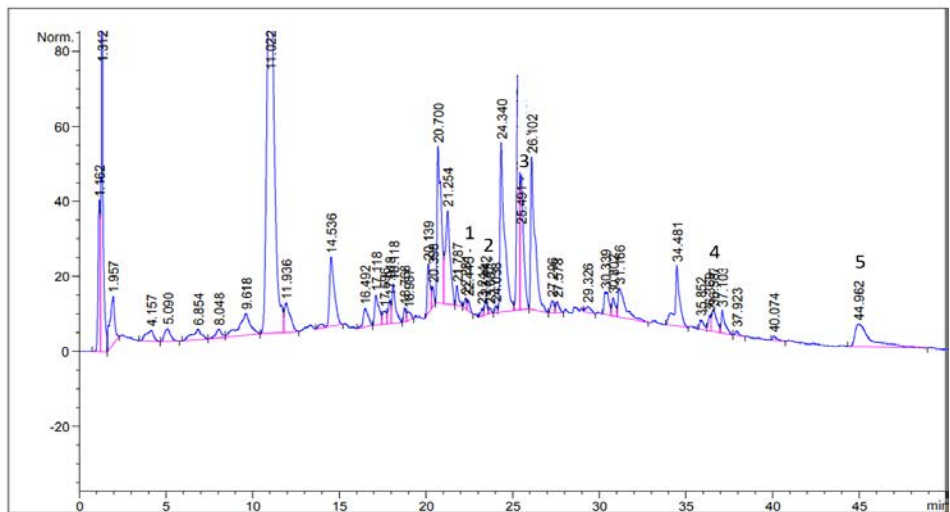


Fig. 2. HPLC chromatogram of individual flavonoid compounds in the phytosubstance (Series 7) from *Zinnia elegans* Jacq. herb: 1 – rutin, 2 – isoquercitrin, 3 – astragalin, 4 – silybin, 5 – rhamnetin

Qualitative composition and quantitative content of individual flavonoid compounds in the phytosubstance (Series 7) from *Zinnia elegans* Jacq. herb

Compound name	Quantitative content, mg/g
Rutin	0,18
Isoquercetin	0,13
Astragalin	2,40
Silybin	0,59
Rhamnetin	4,57
Total	7,87

Table 2

anti-inflammatory potential is linked to the inhibition of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-6, IL-1 β , and IL-18, through modulation of caspase-1 activity, which leads to a reduction in the inflammatory response.

Rhamnetin also exhibits antibacterial activity, particularly against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, by reducing bacterial colonization in organs and improving survival outcomes in sepsis models. Additionally, the compound demonstrates hepatoprotective effects by lowering hepatic enzyme levels and restoring normal liver histology in cases of toxic injury.

Recent studies emphasize the potential of rhamnetin as an anticancer agent, particularly in hepatocellular carcinoma, namely through its dual mechanism of inhibiting tumor cell proliferation and inducing apoptosis, which effectively suppresses cancer cell growth and survival (Lee, 2022; Kim, 2023; Abdel-Rasol, 2025).

Conclusions. 1. The study confirmed that ethanol concentration significantly influences the extraction efficiency of flavonoids from *Zinnia elegans* Jacq. herb. The highest total flavonoid yield (9,16%) was obtained using 70% ethanol, while higher concentrations reduced extraction efficiency.

2. HPLC analysis of the phytosubstance obtained with 70% ethanol revealed five individual flavonoids, including rutin, isoquercitrin, astragalin, silybin, and rhamnetin, with a total content of 7,87 mg/g. Rhamnetin predominated (4,57 mg/g), indicating its potential pharmacological importance.

3. The findings highlight *Zinnia elegans* Jacq. as a promising source of biologically active flavonoids with antioxidant and hepatoprotective potential. Further research should focus on evaluating their biological activity and standardizing extraction processes for phytopharmaceutical development.

BIBLIOGRAPHY

- Abdel-Rasol M. A., Al-Hamadani M. Y., Ibrahim Z. A., El-Sayed W. M. Rhamnetin is a multifaceted flavonoid with potential in cancer therapy: current insights and future directions. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025. Vol. 11. 1. P. 1–22.
- Azimova S. S., Glushenkova A. I., Vinogradova V. I. *Lipids, Lipophilic Components and Essential Oils from Plant Sources*. London : Springer, 2012. 144 p.
- Bieski I. G. C., Rios Santos F., de Oliveira R. M., Espinosa M. M., Macedo M., Albuquerque U. P., de Oliveira Martins D. T., et al. Ethnopharmacology of medicinal plants of the Pantanal Region (Mato Grosso, Brazil). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012. 2012. P. 1–36.
- BONAP. *Zinnia elegans*. URL: <https://bonap.net/MapGallery/County/Zinnia%20elegans.png> (дата звернення: 12.09.2025).
- Будняк Л., Сторожук О., Марчишин С., Демидяк О. Дослідження вмісту флавоноїдів у фітосубстанціях з трави айстри новобельгійської (*Aster novi-belgii* L.). *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 4. С. 84–87.
- 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.
- 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.
- Burlec A. F., Arsene C., Cioanca O., Mircea C., Tuchilus C., Corciova A., Iancu C., Hancianu M. Chemical and biological investigations of different *Zinnia elegans* extracts. *Proceedings of the Romanian National Congress of Pharmacy, 17th edition : 21st Century Pharmacy – Between Intelligent Specialization and Social Responsibility*, Bucharest, Romania, 26–29 September 2018 / Eds. D. Draganesescu, A. Arsene. Bologna : Filodiritto Publisher, 2018. P. 54–57.
- Burlec A. F., Pecio L., Mircea C., et al. Chemical Profile and Antioxidant Activity of *Zinnia elegans* Jacq. *Fractions. Molecules*. 2019. Vol. 24. 16. P. 2934.
- 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.
- Gomaa A. A. R., Samy M. N., Abdelmohsen U. R., Krischke M., Mueller M. J., Wanas A. S., Desoukey S. Y., Kamel M. S. Metabolomic profiling and anti-infective potential of *Zinnia elegans* and *Gazania rigens* (Family Asteraceae). *Natural Product Research*. 2018. Vol. 34. 18. P. 2612–2615.
- Gomaa A., Samy M., Desoukey S., et al. A comprehensive review of phytoconstituents and biological activities of genus *Zinnia*. *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 2. P. 29–37.
- Hafiza M. A., Parveen B., Ahmad R., Hamid K. Phytochemical and antifungal screening of *Medicago sativa* and *Zinnia elegans*. *Online Journal of Biological Sciences*. 2002. 2. P. 130–132.
- 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.
- Kim M., Chaudhary S. C., Kim B., Kim Y. Protective effects of rhamnetin in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced sepsis model and the underlying mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. 21. P. 15603.
- Lee H., Krishnan M., Kim M., Yoon Y. K., Kim Y. Rhamnetin, a natural flavonoid, ameliorates organ damage in a mouse model of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. 21. P. 12895.
- Missouri Botanical Garden. *Zinnia elegans*. URL: https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=a618&utm_source=chatgpt.com#AllImages (дата звернення: 21.02.2025).
- Mohamed A. H., Ahmed F. A., Ahmed O. K. Hepatoprotective and Antioxidant Activity of *Zinnia elegans* Leaves Ethanolic Extract. 2015.
- Огар В. Дослідження впливу концентрації етанолу на ступінь вилучення біологічно активних речовин із цинії вузьколистий трави : кваліфікаційна робота; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2025. 47 с.
- Pyrzynska K., Sentkowska A. Chromatographic analysis of polyphenols. *Polyphenols in plants*. / ed. F. A. Tomas-Barberan. Academic Press, 2019. P. 353–364.
- Slobodianiuk L., Budniak L., Feshchenko H., Sverstiuk A., Palaniza Y. Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*. 2022. 69 (1). P. 167–174. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e76687.

Stoiko L., Kurylo Kh. Development of optimal technology of alcohol extract *Centaurium erythraea* Rafn. herb. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018. Vol. 53. 4. P. 523–528.

Сторожук О. Дослідження впливу концентрації етанолу на ступінь вилучення біологічно активних речовин з айстри новобельгійської трави : кваліфікаційна робота; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2024. 51 с.

Тулуб І., Процька В., Бурда Н. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту органічних кислот у сировині цинії елегантної. *Управління якістю у фармації* : матеріали XVI Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 травня 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 90.

REFERENCES

Abdel-Rasol, M.A., Al-Hamadani, M.Y., Ibrahim, Z.A., & El-Sayed, W.M. (2025). Rhamnetin is a multifaceted flavonoid with potential in cancer therapy: current insights and future directions. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 1–22.

Azimova, S.S., Glushenkova, A.I., & Vinogradova, V.I. (2012). *Lipids, lipophilic components and essential oils from plant sources*. London: Springer.

Bieski, I.G., Rios Santos, F., de Oliveira, R.M., Espinosa, M.M., Macedo, M., Albuquerque, U.P., & de Oliveira Martins, D.T. (2012). Ethnopharmacology of medicinal plants of the pantanal region (mato grosso, Brazil). *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2012, 272749. <https://doi.org/10.1155/2012/272749>.

BONAP. (n.d.). *Zinnia elegans*. Retrieved from <https://bonap.net/MapGallery/County/Zinnia%20elegans.png>

Budniak, L., Storozhuk, O., Marchyshyn, S., & Demydiak, O. (2023). Doslidzhennia vmistu flavonoidiv u fitosubstansiiakh z travy aistry novobelgiiskoi (Aster novi-belgii L.) [Study of flavonoid content in phytosubstances from Aster novi-belgii L. herb]. *Fito-terapii. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 84–87. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-84>.

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>.

Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O., & Dakhym, I. (2021). Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*, 68 (2), 441–448. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e67052>.

Burlec, A.F., Arsene, C., Cioanca, O., Mircea, C., Tuchilus, C., Corciova, A., Iancu, C., & Hancianu, M. (2018). *Chemical and biological investigations of different Zinnia elegans extracts*. In D. Draganescu & A. Arsene (Eds.), *Proceedings of the Romanian National Congress of Pharmacy, 17th edition: 21st Century Pharmacy-Between Intelligent Specialization and Social Responsibility* (pp. 54–57). Bologna, Italy: Filodiritto Publisher.

Burlec, A.F., Pecio, L., Mircea, C., Cioancă, O., Corciovă, A., Nicolescu, A., Oleszek, W., & Hăncianu, M. (2019). Chemical Profile and Antioxidant Activity of *Zinnia elegans* Jacq. Fractions. *Molecules*, 24 (16), 2934. <https://doi.org/10.3390/molecules24162934>.

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>.

Gomaa, A.A.R., Samy, M.N., Abdelmohsen, U.R., Krischke, M., Mueller, M.J., Wanas, A.S., Desoukey, S.Y., & Kamel, M.S. (2018). Metabolomic profiling and anti-infective potential of *Zinnia elegans* and *Gazania rigens* (Family Asteraceae). *Natural Product Research*, 34 (18), 2612–2615. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1544975>.

Gomaa, A., Samy, M., Desoukey, S., et al. (2018). A comprehensive review of phytoconstituents and biological activities of genus *Zinnia*. *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2, 29–37.

Hafiza, M.A., Parveen, B., Ahmad, R., & Hamid, K. (2002). Phytochemical and antifungal screening of *Medicago sativa* and *Zinnia elegans*. *Online Journal of Biological Sciences*, 2 (2), 130–132.

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, M., Chaudhary, S.C., Kim, B., & Kim, Y. (2023). Protective Effects of Rhamnetin in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-Induced Sepsis Model and the Underlying Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (21), 15603. <https://doi.org/10.3390/ijms242115603>.

Lee, H., Krishnan, M., Kim, M., Yoon, Y.K., & Kim, Y. (2022). Rhamnetin, a Natural Flavonoid, Ameliorates Organ Damage in a Mouse Model of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-Induced Sepsis. *International journal of molecular sciences*, 23 (21), 12895. <https://doi.org/10.3390/ijms232112895>.

Missouri Botanical Garden. *Zinnia elegans*. Retrieved from <https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=a618>

Mohamed, A.H., Ahmed, F.A., & Ahmed, O.K. (2015). Hepatoprotective and antioxidant activity of *Zinnia elegans* leaves ethanolic extract. *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 6 (2), 154–161.

Ohar, V.R. (2025). *Doslidzhennia vplyvu kontsentratsii etanolu na stupin vyluchennia biolohichno aktyvnykh rehovyn z tsynii vuzkolystoi travy: kvalifikatsiina robota* [Study of the effect of ethanol concentration on the degree of extraction of biologically active substances from the herb of *Zinnia angustifolia*]. Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine. Ternopil, 47 p.

Pyrzynska, K., & Sentkowska, A. (2019). *Chromatographic analysis of polyphenols*. In F.A. Tomas-Barberan (Ed.), *Polyphenols in plants* (pp. 353–364). Academic Press.

Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sverstiuk, A., & Palaniza, Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*, 69 (1), 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>.

Stoiko, L., & Kurylo, Kh. (2018). Development of optimal technology of alcohol extract *Centaurium erythraea* Rafn. herb. *Archives of the Balkan Medical Union*, 53 (4), 523–528. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.4.06>.

Storozhuk, O. (2024). *Doslidzhennia vplyvu kontsentratsii etanolu na stupin vyluchennia biolohichno aktivnykh rehovyn z aistry novobelhiiskoi travy* [Study of the influence of ethanol concentration on the extraction degree of biologically active substances from the herb of *Aster novi-belgii*] [Qualification paper]. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Tulub, I.O., Protska, V.V., & Burda, N.Ye. (2022). *Identyfikatsiia ta vyznachennia kilkisnoho vmistu orhanichnykh kyslot u syrovyni tsynii elehantnoi*. Quality management in pharmacy: Upravlinnia yakistiu v farmatsii: materialy XVI Nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu (p. 90). Kharkiv: NUPh.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2025

Стаття прийнята до друку 08.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Budniak L. – idea, research design, experiment, participation in writing the article, article correction;

Hlushchenko O. – collection and analysis of literature, experiment, participation in writing conclusions;

Humenna I. – collection and analysis of literature, participation in writing summary;

Diadiun T. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Kotsyuba R.B. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Kostyshyn L. – experiment, participation in writing the article.

Електронна адреса для листування з авторами:

stoyko_li@tdmu.edu.ua

Ірина ТУЛУБ

аспірант кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002 (tulubirina10@gmail.com)

Надія БУРДА

доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002 (nadegdaburda@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-7435-5731

SCOPUS: 57021675000

Бібліографічний опис статті: Тулуб І., Бурда Н. (2025). Вивчення мінерального складу сировини цинії витонченої (*Zinnia elegans* Jacq.). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 244–249, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-244>

ВИВЧЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ ЦИНІЇ ВИТОНЧЕНОЇ (*ZINNIA ELEGANS* JACQ.)

Актуальність. Цинія витончена (*Zinnia elegans* Jacq.), яка належить до родини айстрових (Asteraceae), широко та здавна вирощується в багатьох країнах світу, зокрема в Україні, як декоративна рослина. Оскільки ця рослина є перспективною щодо подальшого використання в доказовій медицині для лікування різних захворювань, то поглиблене вивчення її хімічного складу є необхідним.

Мета дослідження – вивчення мінерального складу трави, квіток, листя та стебел цинії витонченої (*Zinnia elegans* Jacq.).

Матеріал і методи. Для дослідження використовували траву, листя, квітки та стебла цинії витонченої суміші сортів Карусель та Рожевий діамант.

Експеримент проводили з використанням атомно-абсорбційної спектрометрії.

Результати дослідження. У всіх досліджуваних видах рослинної сировини цинії витонченої було ідентифіковано та визначено вміст 19 мінеральних елементів, серед яких 5 макро- та 14 мікроелементів.

Серед макроелементів у всіх досліджуваних зразках сировини домінував за вмістом калій, серед мікроелементів – силіцій.

Відповідно до отриманих нами результатів за вмістом мінеральних елементів можна встановити таку закономірність: для трави – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Mn > Zn > Cu > Ni = Pb > Mo$; для квіток – $K > Ca > Si > Mg > P > Al > Na > Fe > Zn > Sr > Mn > Cu > Ni > Pb > Mo$; для листя – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mg > Cu > Mo = Pb > Ni$; для стебел – $K > Ca > Mg > Si > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mn > Cu > Ni = Mo > Pb$.

Вміст Co, Cd, As та Hg був на рівні слідових значень. Загалом вміст важких металів був у межах, регламентованих ДФУ.

Висновок. Отже, у результаті вивчення мінерального складу трави, квіток, листя та стебел цинії витонченої було ідентифіковано та визначено вміст 19 мінеральних елементів, а також встановлено закономірність щодо їх накопичення в цій сировині. Також було визначено такий параметр, як загальна зола. З одержаних даних можна зробити висновок, що вміст важких металів був у межах гранично допустимих норм.

Загалом результати проведеного дослідження надалі будуть використані в розробленні методів контролю якості для сировини цинії витонченої.

Ключові слова: цинія витончена, *Zinnia elegans* Jacq., мінеральний склад, атомно-абсорбційна спектрометрія.

Ірина ТУЛУБ

Postgraduate Student at the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody Street, 53, Kharkiv, 61002 (tulubirina10@gmail.com)

Надія БУРДА

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody Street, 53, Kharkiv, 61002 (nadegdaburda@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-7435-5731

SCOPUS: 57021675000

To cite this article: Tulub I., Burda N. (2025). Vyvchennia mineralnoho skladu syrovyny tsynii vytonchenoi (*Zinnia elegans* Jacq.) [Study of the mineral composition of *Zinnia elegans* Jacq. raw materials]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 244–249, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-244>

STUDY OF THE MINERAL COMPOSITION OF *ZINNIA ELEGANS* JACQ. RAW MATERIALS

Actuality. *Zinnia elegans* Jacq., which belongs to the Asteraceae family, has been widely cultivated for a long time in many countries around the world, including Ukraine, as an ornamental plant. Since this plant has promising prospects for further use in evidence-based medicine for the treatment of various diseases, an in-depth study of its chemical composition is necessary.

The purpose of the research. Study of the mineral composition of *Zinnia elegans* herb, flowers, leaves, and stems.

Material and methods. The study used herb, leaves, flowers, and stems of *Zinnia elegans* from a mixture of Carousel and Pink Brilliant varieties.

The experiment was conducted using atomic absorption spectrometry.

Research results. In all studied types of plant raw materials of *Zinnia elegans*, 19 mineral elements were identified and their content was determined, including 5 macroelements and 14 microelements.

Among the macroelements, potassium dominated in all studied raw material samples, and among the microelements, silicon dominated.

Based on our results, the following pattern can be established for the content of mineral elements: for herb – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Mn > Zn > Cu > Ni = Pb > Mo$; for flowers – $K > Ca > Si > Mg > P > Al > Na > Fe > Zn > Sr > Mn > Cu > Ni > Pb > Mo$; for leaves – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mg > Cu > Mo = Pb > Ni$; for stems – $K > Ca > Mg > Si > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mn > Cu > Ni = Mo > Pb$.

The content of Co, Cd, As, and Hg was at trace levels. Overall, the content of heavy metals was within the limits regulated by the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. Thus, when studying the mineral composition of the herb, flowers, leaves and stems of *Zinnia elegans*, 19 mineral elements were identified and their content was determined, and a certain pattern was established regarding their accumulation in this raw material. The total ash content was also determined. Based on the data obtained, it can be concluded that the heavy metal content was within the maximum permissible limits.

In general, the results of the study will be used in the future to develop quality control methods for *Zinnia elegans* raw materials.

Key words: *Zinnia elegans* Jacq., mineral composition, atomic absorption spectrometry.

Вступ. Актуальність. Цинія витончена, або майорці чепурні (*Zinnia elegans* Jacq.), яка належить до родини айстрових (Asteraceae), широко та здавна вирощується в багатьох країнах світу, зокрема в Україні, як декоративна рослина (Burlec et al., 2019). Зараз представники роду Цинія вивчаються різними науковцями щодо хімічного складу та фармакологічної активності. Для екстрактів, отриманих із сировини цинії витонченої, були встановлені такі види фармакологічної дії, як протизапальна, антиоксидантна, гепатопротекторна, антиатеросклеротична, антибактеріальна, протигрибкова, інсектицидна (Gomaa et al., 2019; Burlec et al., 2019; Тулуб та ін. 2024; Shafiq et al., 2025). Також у літературі є відомості, що рослини роду Цинія використовуються у традиційній медицині різних країн для лікування малярії та захворювань шлунка (Gomaa et al., 2019). Виходячи з вищенаведених видів активності, що були встановлені для екстрактів, отриманих із сировини цинії витонченої, можна прогнозувати їх застосування у практичній медицині, зокрема для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (далі – ШКТ). Окрім того, варто зробити акцент на гепатопротекторних і антиоксидантних властивостях рослини. Ураження гепатобіліарної системи можуть призводити не тільки до порушень функціонування безпосередньо ШКТ, а й до розвитку інших патологій, наприклад формування алергічних реакцій (Буянова, 2018). Також печінка є бар'єром для ксенобіотиків, які надходять до організму людини, зокрема лікарських препаратів, які мають побічні

ефекти й можуть провокувати розвиток медикаментозно індукованих уражень цього органа (Осьодло та ін., 2022).

Для захисту печінки від пошкоджень можливе застосування гепатопротекторів. Такі препарати для досягнення максимально позитивного ефекту мають діяти комплексно, за кількома патогенетичними напрямками, а також максимально коригувати ушкодження печінки. Дані доказової медицини, описані в науковій літературі, вказують, що кожен із відомих натеper гепатопротекторів має свої переваги й недоліки (Осьодло та ін., 2022). Тому розширення асортименту гепатопротекторів, зокрема рослинного походження, є актуальним напрямом сучасної фармації.

Оскільки ця рослина є перспективною щодо подальшого використання в доказовій медицині для лікування різних захворювань, то поглиблене вивчення її хімічного складу є необхідним.

Одним з важливих критеріїв якості рослинної сировини є вміст важких металів (ДФУ, 2015). Окрім того, мінеральні елементи можуть також впливати на розвиток фармакологічної активності. Мінеральні елементи, зокрема Zn, Cu, Fe, K, Na, Mg, Ca, P, S, Co, Se, Mn, можуть так чи інакше впливати на антиоксидантні властивості, виконувати роль кофакторів ферментів і цитохромів, що проявляють антиоксидантну активність (наприклад, супероксиддисмутаза, пероксидаза, каталаза) (Thiruvengadam et al., 2020; Majdan et al., 2022).

Також деякі мінеральні елементи можуть впливати на прояв протизапальної активності. Наприклад,

дослідження *in vivo* показали, що дефіцит Fe спричиняє запалення в організмі. Окрім того, Zn, Cu, Se відіграють важливу роль у підтримці окисно-відновного гомеостазу, а зміна їх рівня може призвести до оксидативного стресу та розвитку запалення (Majdan et al., 2022).

Вивчення мінерального складу сировини цинії витонченої є логічним продовженням нашого комплексного дослідження цієї рослини.

Мета дослідження – вивчення мінерального складу трави, квіток, листя та стебел цинії витонченої (*Zinnia elegans* Jacq.).

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження використовували траву, листя, квітки та стебла цинії витонченої суміші сортів Карусель та Рожевий діамант. Сировина була заготовлена в період цвітіння у 2021–2023 рр. у Харківській області (Україна).

Експеримент проводили з використанням атомно-абсорбційної спектрометрії за такою методикою.

Спочатку проводилася підготовка проби для аналізу, яка включала обережне обуглювання сировини за нагрівання в муфельній печі, за температури не більш ніж 500 °С, з попередньою обробкою проб розведеною сірчаною кислотою.

Випаровування проб проводили із кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів типу ІВС-28) за сили струму 16 А і експозиції 60 с. Для одержання спектрів, їх реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм і трилінзовою системою висвітлення щілини. Вимір інтенсивності ліній у спектрах аналізованих проб і градувальних зразків (далі – ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Фотографування спектрів проводилося за таких умов:

- сила струму дуги перемінного струму – 16 А;
- фаза підпалу – 60 °С;
- частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів на секунду;
- аналітичний проміжок – 2 мм;
- ширина щілини спектрографа – 0,015 мм;
- експозиція – 60 с;
- спектри фотографували в області 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували лінії в (нм) у спектрах проб і ГЗ, а також фон біля них.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння лінії і фону ($S = S_{x+\phi} - S_{\phi}$) для спектрів проб (S_{in}) і ГЗ ($S_{ГЗ}$).

Потім будували градувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння лінії і фону ($S_{ГЗ}$) – логарифм вмісту елемента в ГЗ ($\lg C$), де C виражено у відсотках до основи.

За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (a , %). Вміст елемента в рослинній сировині (x , %) знаходили за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M}, \text{ де}$$

m – маса золи (г);

M – маса сировини (г);

a – вміст елемента в золі (%).

Під час проведення аналізу враховували нижні межі вмісту домішок, які становили: для Cu – $1 \cdot 10^{-4}$; Co, Cr, Mo, Mn, V – $2 \cdot 10^{-4}$; Ag, Ga, Ge, Ni, Pb, Sn, Ti – $5 \cdot 10^{-4}$; Sr, Zn – $1 \cdot 10^{-2}$ % (Петкова та ін., 2021; Козира та ін., 2021).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження наведено в таблиці 1 та на рисунках 1–2.

Як видно на рисунку 1, найвищий вміст загальної золи було зафіксовано в листі цинії витонченої (17,76%), дещо менше – у траві (14,62%). У квітках і стеблах значення загальної золи значно не відрізнялися – 10,69 та 10,57% відповідно.

Як видно в таблиці, у всіх досліджуваних видах рослинної сировини цинії витонченої було визначено вміст 19 мінеральних елементів, серед яких 5 макро- та 14 мікроелементів.

Згідно з рисунком 2, загальний вміст мінеральних елементів був вищим у листі цинії витонченої, дещо менший – у траві, найменше значення відмічалось у стеблах. Серед макроелементів у всіх досліджуваних зразках сировини домінував за вмістом калій, серед мікроелементів – силіцій.

Відповідно до отриманих нами результатів за вмістом мінеральних елементів можна встановити таку закономірність: для трави – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Mn > Zn > Cu > Ni = Pb > Mo$; для квіток – $K > Ca > Si > Mg > P > Al > Na > Fe > Zn > Sr > Mn > Cu > Ni > Pb > Mo$; для листя – $K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mg > Cu > Mo = Pb > Ni$; для стебел – $K > Ca > Mg > Si > P > Na > Al > Fe > Sr > Zn > Mn > Cu > Ni = Mo > Pb$.

Вміст Co, Cd, As та Hg був на рівні слідових значень. Загалом вміст важких металів був у межах, регламентованих ДФУ (ДФУ, 2014).

Висновки. Отже, у результаті вивчення мінерального складу трави, квіток, листя та стебел цинії витонченої було ідентифіковано та визначено вміст 19 мінеральних елементів, а також встановлено

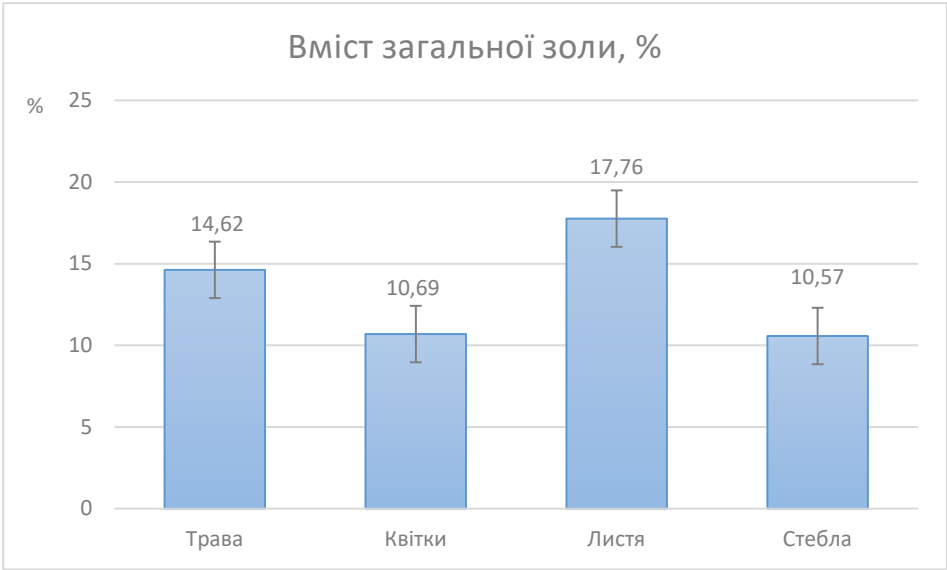


Рис. 1. Результати визначення загальної золи в сировині цинії витонченої

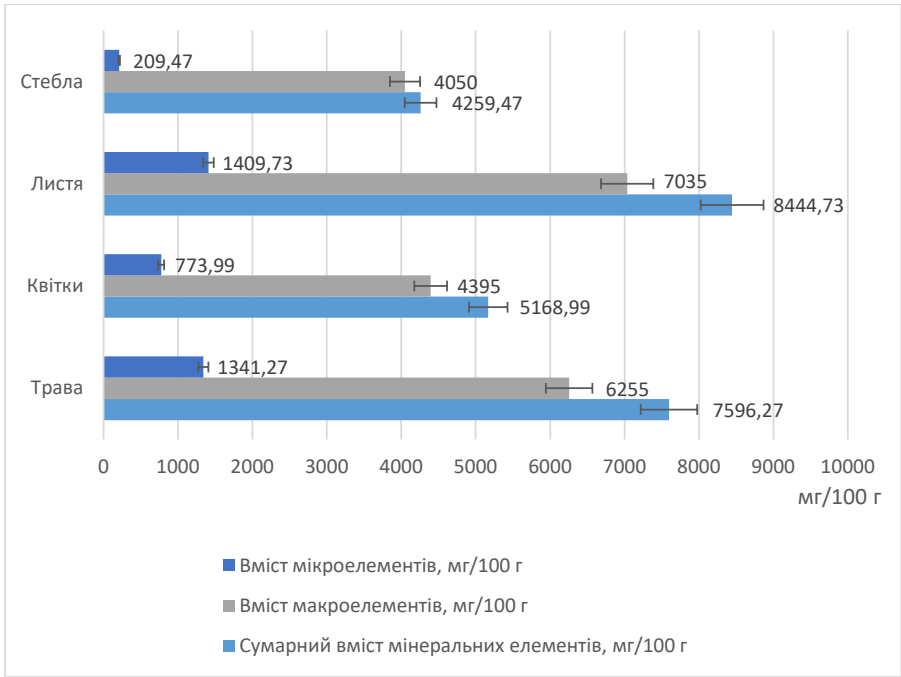


Рис. 2. Вміст макро- і мікроелементів у сировині цинії витонченої

Таблиця

Мінеральний склад сировини цинії витонченої

Елемент	Вміст, мг/100 г			
	Сировина цинії витонченої			
	Трава	Квітки	Листя	Стебла
<i>Макроелементи</i>				
K	4 100,00±81,78	2 900,00±59,36	4 500,00±85,54	2 700,00±54,12
Ca	1 175,00±22,41	855,00±19,13	1 420,00±25,49	850,00±17,30
Na	145,00±2,95	75,00±1,63	140,00±2,41	80,00±1,76
P	365,00±14,23	190,00±3,98	355,00±6,87	100,00±2,54
Mg	470,00±9,10	375,00±7,25	620,00±12,33	320,00±6,37
<i>Мікроелементи</i>				
Fe	66,00±1,31	43,00±0,97	105,00±5,44	16,00±0,28
Si	1 110,00±21,25	640,00±12,89	1 150,00±55,50	160,00±3,24
Al	145,00±1,93	80,00±3,76	124,00±2,51	23,00±0,47
Mn	3,70±0,07	2,40±0,04	5,80±0,33	0,50±0,02
Ni	0,51±0,02	0,16±0,01	0,14±0,01	0,05±0,01
Mo	0,07±0,01	0,09±0,01	0,18±0,01	0,05±0,01
Cu	0,88±0,02	0,53±0,01	1,33±0,03	0,37±0,01
Zn	2,90±0,05	4,80±0,25	7,10±0,29	2,60±0,05
Sr	11,70±0,21	2,90±0,05	16,00±0,32	6,90±0,15
Pb	0,51±0,02	0,11±0,01	0,18±0,01	<0,03
Co	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Cd	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
As	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка. n = 5; результати виражені як середнє значення±стандартне відхилення п'ятих вимірювань; p ≤ 0,05.

закономірність щодо їх накопичення в цій сировині. Також було визначено такий параметр, як загальна зола. Окрім того, відповідно до вимог ДФУ встановлено вміст важких металів, що є важливим критерієм, який характеризує безпечність рослинної сировини. З одержаних даних можна зробити висновки, що вміст важких металів був у межах гранично допустимих норм.

Окрім того, результати щодо кількісного вмісту мінеральних елементів у сировині цинії витонченої також можуть бути використанні під час поглибленого фармакологічного вивчення.

Загалом, результати проведеного дослідження надалі будуть використані в розробленні методів контролю якості для сировини цинії витонченої.

ЛІТЕРАТУРА

- Gomaa A. A.-R., Samy M. N., Desoukey S. Y., Kamel M. S. A comprehensive review of phytoconstituents and biological activities of genus *Zinnia*. *J. Adv. Biomed. & Pharm. Sci.* 2019. Vol. 2. P. 29–37.
- Shafiq H., Riaz S., Talat A., Ashfaq F., Zafar A., Tariq M. Assessing the therapeutic potential of *Zinnia elegans* in mitigating atherosclerosis in mice model. *Zoo Botanica*. 2025. Vol. 03 (1). P. 135–145. DOI: 10.55627/zoobotanica.003.01.1231.
- Thiruvengadam M., Ghimire B. K., Kim S.-H., Yu C. Y., Oh D.-H., Chelliah R., Kwon C., Kim Y.-J., Chung I. M. Assessment of Mineral and Phenolic Profiles and Their Association with the Antioxidant, Cytotoxic Effect, and Antimicrobial Potential of *Lycium chinense* Miller. *Plants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (8). P. 1023. DOI: 10.3390/plants9081023.
- Burlec A. F., Pecio Ł., Mircea, C., Cioancă O., Corciovă A., Nicolescu A., Oleszek W., Hăncianu, M. Chemical profile and antioxidant activity of *Zinnia elegans* Jacq. fractions. *Molecules*. 2019. Vol. 24 (16). P. 2934. DOI: 10.3390/molecules24162934.
- Majdan M., Bobrowska-Korczak B. Active Compounds in Fruits and Inflammation in the Body. *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (12). P. 2496. DOI: 10.3390/nu14122496.
- Буянова І. О. Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на екзему. *Art of medicine*. 2018. № 1 (5). С. 38–43. DOI: 10.21802/scientificandpracticaljournal.v2i1.182.
- Державна Фармакопея України : у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- Державна фармакопея України : у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
- Петкова І. Б., Унхурян Л. М., Горяча Л. М., Журавель І. О., Кисличенко В. С. Елементний склад сировини волошки синьої. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 3. С. 50–53. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-3-50.

Осьодло Г. В., Бойчак М. П., Федорова О. О. Рациональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56. № 3. С. 86–96. DOI: 10.22141/2308-2097.56.3.2022.507.

Козира С. А., Гонтова Т. М., Степанова С. І., Гапоненко В. П., Масталер В. В., Романова С. В. Порівняльне вивчення елементного складу сировини рослин роду *Geum* L. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 70–77. DOI: 10.32352/0367-3057.2.21.07.

Тулуб І. О., Бурда Н. Є., Фіра Л. С. Вивчення антиоксидантної активності екстрактів цинії витонченої. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 29–30 жовтня 2024 р., м. Харків. С. 283.

Тулуб І. О., Бурда Н. Є., Фіра Л. С. Вивчення протизапальної активності екстрактів цинії витонченої. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 12 квітня 2024 р. С. 176.

REFERENCES

Buianova, I.O. (2018). Aktualnist hepatoprotektoinoi terapii u khvorykh na ekzemu [Hepatoprotective therapy relevance for patients suffering from eczema]. *Art of medicine*, 1 (5), 38–43. <https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v2i1.182>. [in Ukrainian].

Burlec, A.F., Pecio, L., Mircea, C., Cioancă, O., Corciovă, A., Nicolescu, A., Oleszek, W., & Hăncianu, M. (2019). Chemical profile and antioxidant activity of *Zinnia elegans* Jacq. fractions. *Molecules*, 24 (16), 2934. <https://doi.org/10.3390/molecules24162934>.

Gomaa, A.A.-R., Samy, M.N., Desoukey, S.Y., & Kamel, M.S. (2019). A comprehensive review of phytoconstituents and biological activities of genus *Zinnia* J. *Adv. Biomed. & Pharm. Sci.*, 2, 29–37.

Kozyra, S.A., Gontova, T.M., Stepanova, S.I., Gaponenko, V.P., Mastaler, V.V., & Romanova, S.V. (2021). Porivnialne vyvchennia elementnoho skladu syrovyny roslin rodu *Geum* L. [Comparative study of the elemental composition in raw materials of plants of genus *Geum* L.]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 76 (2), 70–77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.07>. [in Ukrainian].

Majdan, M., Bobrowska-Korczak, B. (2022). Active Compounds in Fruits and Inflammation in the Body. *Nutrients*, 14 (12), 2496. <https://doi.org/10.3390/nu14122496>.

Osyodlo, H.V., Boichak, M.P., Fedorova, O.O. (2022). Ratsionalnyi vybir hepatoprotektoriv pry medykametozno-indukovanykh urazhenniakh pechinky [Rational choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury]. *Gastroenterology*, 56 (3), 86–96. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.507>. [in Ukrainian].

Pietkova, I.B., Unhurian, L.M., Horiacha, L. M., Zhuravel, I.O., Kyslychenko, V.S. (2021). Elementnyi sklad syrovyny voloshky synoi [Elemental composition of cornflower blue raw materials]. *Fitoterapiia. Chasopys*, 3, 50–53. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-3-50>. [in Ukrainian].

Shafiq, H., Riaz, S., Talat, A., Ashfaq, F., Zafar, A., & Tariq, M. (2025). Assessing the therapeutic potential of *Zinnia elegans* in mitigating atherosclerosis in mice model. *Zoo Botanica*, 03 (1), 135–145. <https://doi.org/10.55627/zoobotanica.003.01.1231>.

Thiruvengadam, M., Ghimire, B.K., Kim, S.-H., Yu, C.Y., Oh, D.-H., Chelliah, R., Kwon, C., Kim, Y.-J., & Chung, I.M. (2020). Assessment of Mineral and Phenolic Profiles and Their Association with the Antioxidant, Cytotoxic Effect, and Antimicrobial Potential of *Lycium chinense* Miller. *Plants (Basel)*, 9 (8), 1023. <https://doi.org/10.3390/plants9081023>.

Tulub, I.O., Burda, N.Ye., & Fira, L.S. (2024). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti ekstraktiv tsynii vytonchenoi [Study of the antioxidant activity of *Zinnia elegans* extracts]. *Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy: materials of a scientific and practical internet conference with international participation*, 283 p. [in Ukrainian].

Tulub, I.O., Burda, N.Ye., & Fira, L.S. (2024). Vyvchennia protyzapalnoi aktyvnosti ekstraktiv tsynii vytonchenoi [Study of the anti-inflammatory activity of *Zinnia elegans* extracts]. *Modern achievements of pharmaceutical science in the creation and standardization of medicines and dietary supplements containing components of natural origin: materials of the VI international scientific and practical internet conference*, 176 p. [in Ukrainian].

Ukrainskyi Naukovyi Farmakopeinyi Tsenter Yakosti Likarskykh Zasobiv (2015). *Derzhavna farmakopeya Ukrainy u 3 t.* [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 1). Kharkiv [in Ukrainian].

Ukrainskyi Naukovyi Farmakopeinyi Tsenter Yakosti Likarskykh Zasobiv (2014). *Derzhavna farmakopeya Ukrainy u 3 t.* [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 3). Kharkiv [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 22.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Тулуб І.О. – збір і аналіз літератури, написання чернетки статті;

Бурда Н.Є. – ідея, дизайн дослідження, анотації, висновки, корекція статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

nadegdaburda@ukr.net

UDC 615.322:582.975:615.453.4.014.2

Nataliia HUDZ

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Adjunct of the Department of Pharmacy and Ecological Chemistry, University of Opole, Kopernika Square, 11-a, Opole, Poland, 45-040 (nataliia.hudz@uni.opole.pl); Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor at the Department of Drug Technology and Biopharmacy, State Non-profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (natali_gudz@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2240-0852

SCOPUS: 57195915618

Oksana RYBAK

Assistant at the Department of Pharmacognosy and Botany, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (rybak.oksana.ua@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-2204-7494

Olga YAKYMIV

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Drug Technology and Biopharmacy, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (olga_yakymiv@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1974-7393

Anna FILIPSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant at the Department of Drug Technology and Biopharmacy, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (anna.filipska15@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5759-1521

SCOPUS: 55328798800

Nataliia SHAPOVALOVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Botany, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Pekarska Street, 69, Lviv, Ukraine, 79010 (tatamed@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-4010-3015

SCOPUS: 58937512700

Oleksij KORYTNIUK

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medical Disciplines, Faculty of Training and Advanced Training of the Ukrainian Military Medical Academy, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Hospitalna Street, 16, Kyiv, Ukraine, 01133 (koral9999@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9010-5205

SCOPUS: 57221856393

Raisa KORYTNIUK

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacy, Biopharmacy and Pharmacotherapy Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska Street, 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (krs40@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-0451-8371

SCOPUS: 6603771635

To cite this article: Hudz N., Rybak O., Yakymiv O., Filipaska A., Shapovalova N., Korytniuk O., Korytniuk R. (2025). Naukove i eksperymentalne obgruntuvannia skladu i aptechnoi tekhnolohii kapsul iz poroshkom koreniv valeriany [Scientific and experimental justification of the composition and pharmacy technology of capsules with Valerian root powder]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 250–261, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-250>

**SCIENTIFIC AND EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION
AND PHARMACY TECHNOLOGY OF CAPSULES WITH VALERIAN ROOT POWDER**

Actuality. The development of herbal medicinal products with a calming effect is a relevant area of the research for the prevention and treatment of human neurological disorders. Herbal preparations based on finely ground medicinal plant raw materials in the form of tablets, capsules and granules are increasingly being used in medicine. Their technology has many technical and economic advantages, in particular, the absence of extraction, evaporation and purification stages. Therefore, the development of herbal medicinal products with powdered herbal substances in tablets and capsules of industrial manufacture and capsules of pharmacy production, is a promising direction of the research in the field of phytopharmacology and pharmaceutical technology.

The study aims to justify the composition of hard capsules with valerian root powder, to develop the technology of their manufacture in pharmacy conditions, and to propose fast procedures for the quality control of the filled capsules based on non-destructive testing, to work out a procedure for the identification of the capsule content using a microscopic method, which can be considered to be the main identification of the developed capsules produced in large quantities in a pharmacy.

Material and methods. Valerian roots were the main material of the studies. Among the used methods were the technological method of filling capsules, the fraction analysis of raw materials, the method of measurement of tapped density, the nondestructive method of the determination of the average content of the filled capsules, the microscopic method for the evaluation of the content of the filled capsules, and the method of the determination of time of the degradation of capsules.

Research results. The composition and pharmacy technology of sedative capsules with valerian root powder of 350 mg were proposed. Other dosages like these 500 mg in capsules 0 or 700 mg in capsules 00 also are possible to incapsulate with considering a volume of a capsule and tapped density of the powder. The same technology can be used for them. Fractional analysis of the raw material before grinding was performed. A fraction of 0,5 mm or less was selected for filling the capsules. The consumption coefficient for the valerian root powder was determined, which should be 1,03–1,045 to compensate for the powder losses during encapsulation. A non-pharmacopoeial non-destructive method for determining the average mass of capsule contents was developed, which is accepted for producing pharmacies. It was established that the capsule samples manufactured using the above technology met the requirements of the specification in terms of appearance, average mass of a capsule, and capsule contents, and the time of degradation of capsules. According to the results of microscopic evaluation of the content of the capsules, it was established that the valerian root powder met the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to identification B (monograph "Valerianae radix roots").

Conclusion. The composition and pharmacy technology of capsules with powdered Valerian roots and the methodology of the preparation of capsules in pharmacy conditions were proposed.

Key words: hard capsules, valerian root powder, technology of preparation, pharmaceutical manufacturing, stress.

Наталія ГУДЗЬ

кандидат фармацевтичних наук, ад'юнкт кафедри фармації і екологічної хімії, Опольський університет, пляц Коперника, 11-а, Ополь, Польща, 45–040 (natalia.hudz@uni.opole.pl); доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри технології ліків і біофармації, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (natali_gudz@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2240-0852

SCOPUS: 57195915618

Оксана РИБАК

асистент кафедри фармакогнозії і ботаніки, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (rybak.oksana.ua@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-2204-7494

Ольга ЯКИМІВ

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри технології ліків і біофармації, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (olga_yakymiv@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1974-7393

Анна ФІЛІПСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри технології ліків і біофармації, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (anna.filipska15@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5759-1521

SCOPUS: 55328798800

Наталія ШАПОВАЛОВА

кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармакогнозії і ботаніки, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (tatamed@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-4010-3015

SCOPUS: 58937512700

Олексій КОРИТНЮК

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичних дисциплін факультету підготовки та підвищення кваліфікації, Українська військово-медична академія, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, вул. Госпітальна, 16, 01133 (koral9999@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9010-5205

SCOPUS: 57221856393

Райса КОРИТНЮК

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармації, біофармації та фармакотерапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (krs40@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-0451-8371

SCOPUS: 6603771635

Бібліографічний опис статті: Гудзь Н., Рибак О., Якимів О., Філіпська А., Шаповалова Н., Коритнюк О., Коритнюк Р. (2025). Опрацювання складу й аптечної технології капсул із порошком коренів валеріани. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 250–261, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-250>

НАУКОВЕ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ Й АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ІЗ ПОРОШКОМ КОРЕНІВ ВАЛЕРІАНИ

Актуальність. Розроблення рослинних лікарських засобів із заспокійливою дією є актуальним напрямом досліджень для профілактики та лікування неврологічних розладів людини. Рослинні препарати на основі дрібноподрібненої лікарської рослинної сировини у формі таблеток, капсул і гранул все частіше використовують у медицині. Їх технологія має багато технічних і економічних переваг, зокрема відсутність стадій екстракції, випаровування і очищення. Тому розроблення рослинних лікарських засобів з порошкоподібними рослинними речовинами в таблетках і капсулах промислового виробництва та капсулах аптечного виробництва є перспективним напрямом досліджень у галузі фітофармакології та фармацевтичної технології.

Мета дослідження – обґрунтування і дослідження складу твердих капсул з порошком кореня валеріани, розроблення технології їх виготовлення в аптечних умовах, пропонування швидких процедур контролю якості наповнених капсул, на основі неруйнівного контролю визначення середньої маси вмісту наповнених капсул, розроблення процедури ідентифікації вмісту капсули за допомогою мікроскопічного методу, який можна вважати основним методом ідентифікації розроблених капсул, які виробляють у великих кількостях в аптеці.

Матеріал і методи. Корені валеріани були основним матеріалом досліджень. Серед використаних методів були: технологічний метод наповнення капсул, фракційний аналіз сировини, метод вимірювання насипної щільності порошку, неруйнівний метод визначення середнього вмісту наповнених капсул, мікроскопічний метод для оцінювання вмісту наповнених капсул, метод визначення часу розпаду капсул.

Результати дослідження. Було запропоновано склад і технологію капсул седативної дії з порошком кореня валеріани по 350 мг. Інші дозування також можна розробити, з урахуванням об'єму капсули й насипної щільності порошку. Для них можна використовувати цю ж технологію. Було проведено фракційний аналіз сировини перед подрібненням. Для наповнення капсул було обрано фракцію розміром 0,5 мм або менше. Визначено коефіцієнт витрати порошку кореня валеріани, який має становити 1,03–1,045 для компенсації втрат порошку під час капсулювання. Розроблено нефармакопейний неруйнівний метод визначення середньої маси вмісту капсул, який прийнятний для виробничих аптек. З'ясовано, що зразки капсул, виготовлені за вищевказаною аптечною технологією, відповідають вимогам опрацьованої специфікації за зовнішнім виглядом, середньою масою капсули та середнім вмістом капсул, а також часом розпаду капсул. За результатами мікроскопічної оцінки вмісту капсул встановлено, що порошок кореня валеріани повністю відповідав вимогам Державної фармакопеї України до ідентифікації В (монографія «Корені валеріани»).

Висновок. Запропоновано склад і аптечну технологію капсул з порошком коренів валеріани, методологію виготовлення капсул в умовах виробничої аптеки.

Ключові слова: тверді капсули, порошок коренів валеріани лікарської, технологія виготовлення, аптечне виготовлення, стрес.

Introduction. Actuality. The World Health Organization has described stress as a “21st century health epidemic”, as 45% of all diseases are related to stress (Rybachuk, 2018; Savelyuk, 2022). Stress hurts people’s performance, impairs mental concentration of people, exhausts the body and thus accelerates people’s fatigue, reduces their immunity and performance, causes difficulties in making decisions, the deterioration of social relationships, including with the close environment, increases the chances of different conflicts, and reduces level of creative thinking. Finally, stress can lead to many serious diseases (diabetes, cardiovascular diseases, gastric ulcer, affective disorders, aging, etc.) (Siczek-Przybyła and Wszyńska, 2014; Jung, 2014; Predko, 2022).

In Ukraine, the level of stress is increasing annually (Predko and Somova, 2022). It was primarily due to the COVID-19 pandemic, which was the cause of the depletion of physical and mental health of people because of this disease itself, the loss of members of family, relatives and job, prolonged isolation of people from society, traveling, etc. The conducted studies have proven that in 2021 at least two-thirds of all the respondents experienced a stressful situation (Savelyuk, 2022; Marchshyn, 2025). No sooner had Ukrainians eliminated significant quarantine restrictions and the consequences of COVID-19 than they were forced to enter the terrible realities of the war (russian atrocities, forced displacement both within the country itself and abroad, constant missile attacks of Ukrainian civilian and energy infrastructure, loss of relatives, blackouts, etc.) (Predko, 2022; Savelyuk, 2022). The full-scale russian war against Ukraine has led to a significant deterioration of the stress situation, and Ukrainians have been already living for more than 36 months under a high level of constant stress. The human psyche can reach a stage of exhaustion, at which there is a decline in strength, maladaptation begins, and the human body runs out of resources to overcome stress (Predko, 2022). A symptomatic solution to this problem is based on the development of herbal medicinal products that combine a high degree of safety with a mild therapeutic effect, in particular with the regulation of emotions considering the lasted administration (Marchshyn, 2025). According to the cognitive concept of Lazarus and Folkman, overcoming stress is initiated and controlled by a person’s cognitive assessment (Siczek-Przybyła, 2014). The Valerian administration significantly reduced increased plasma corticosterone levels after both physical and psychological stress (Jung, 2014).

The development of herbal medicinal products with a calming effect is a relevant area of the research for the prevention and treatment of human neurological disorders, including stress situations (Marchshyn, 2025).

Herbal preparations based on finely ground medicinal plant raw materials in the form of tablets, capsules and granules are increasingly being used in medicine (Modern pharmaceutical technologies, 2015; Sznitowska, 2017; Spiridonova, 2019; Vasiuk, 2025). Their technology has many technical and economic advantages, in particular, the absence of extraction, evaporation and purification stages (Sznitowska, 2017), which are available in the technology of extraction preparations. Moreover, the development of herbal preparations is one of the current research areas in phytopharmacology and pharmaceutical technology (Spiridonova, 2019; Ostrovsky, 2024). In addition, the list of herbal medicinal products in capsules containing powdered herbal substances is quite limited and needs to be expanded (Spiridonova, 2019), which can be achieved through their manufacture in producing pharmacies. Therefore, the development of herbal medicinal products with powdered herbal substances in tablets and capsules of industrial manufacture and capsules of pharmacy production is a promising direction of the research in the field of pharmaceutical technology.

Valerian roots are a pharmacopoeial herbal substance (State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU, 2018), containing bicyclic monoterpenoids, iridoids (valepotriates – valtrate and dihydrovaltrate), essential oil (bornyl isovalerianate, borneol, bornyl acetate, camphene, limonene, pinene, isovaleric acid, etc.), sesquiterpenes, lignans, alkaloids (valerine and hatinine), flavonoids (Chen, 2015). Gamma-aminobutyric acid (GABA), tyrosine, arginine and glutamine have also been identified (Nandhini, 2022). The essential oil of valerian roots has an antioxidant, sedative and vasorelaxant effects. Valepotriates have a regulatory effect on the autonomic nervous system. Although more than 150 components were identified in the chemical composition of valerian roots essential oil, none of them was individually responsible for their pharmacological action (*Valeriana officinalis*, 2004; Chen, 2015). The mechanisms of the pharmacological action of valerian roots have not been fully studied. It is assumed that there is a synergistic effect of their various components. Biologically active substances (BAS) of valerian roots interact with neurotransmitters, such as GABA, and cause a dose-dependent release of GABA. BAS of valerian roots also inhibit the induced enzymatic decomposition of GABA in the brain (*Valeriana officinalis*, 2004).

Among the features of the pharmaceutical development of medicinal products in hard capsules are the study of the physicochemical and technological properties of the active substance, the choice of the size of a hard capsule, which is determined by the volume of an empty

capsule, the development of the technology (grinding a crushed herbal substance, sieving of a powder, the choice of a particle size, the method of filling capsules, the study of the compatibility of active substances with excipients and capsule material, etc.) (Modern pharmaceutical technologies, 2015; Rybachuk, 2018; Spiridonova, 2019; Semchenko, 2020).

By and large, the technology of encapsulation of herbal substances in the form of powder or granulate is easier compared to tableting. If tablets or capsules contain crushed herbal substances, the required dose may be higher and it may be necessary to use even several tablets or capsules per day compared to solid dosage forms with extracts, as dry extracts are produced at ratio of a herbal substance to a final product at a ratio at least 2 to 1 or even 10 to 1. One more feature of capsules and tablets with powdered herbal substances is that active substances are extracted in the gastrointestinal tract, which is a prerequisite for considering the particle size of the powder in the pharmaceutical technology. The administration of powdered herbal substances without selective preliminary extraction of BAS is justified by the fact that powdered herbal substances provide a synergistic effect of the entire complex of BAS (Sznitowska, 2017).

The study aims to substantiate the composition of hard capsules with valerian root powder, to develop the technology of their manufacture in pharmacy conditions, and to propose fast procedures for the quality control of the filled capsules based on non-destructive testing, to work out a procedure for the identification of the capsule content using a microscopic method, which can be considered to be the main identification of the developed capsules produced in large quantities in a pharmacy.

Materials and research methods. To study the composition and technology of hard capsules of crushed valerian roots from Pharmaceutical Factory "Viola" (Ukraine) were used, as well as the hard gelatine capsules of size 1 (volume 0,48–0,50 ml).

A high-speed knife (blade) mill was used to grind the roots of valerian. The fractional composition of the raw material and ground raw material was determined using a set of sieves with aperture sizes of 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 and 0,25 mm.

The tapped density of valerian root powder was determined by determining the mass of the sample that occupies a certain volume in the cylinder after tapping the cylinder with the powder on a hard surface several times to a constant mark of a volume (Cabbibo, 2025).

The capsules were filled using a manual capsule machine Eprus® (Poland) by pressing. The appropriate amount of the powder was applied to the plate of the pharmacy capsule machine, and the capsule bodies were

filled, trying to evenly distribute the powder on the surface of the plate. The powder was pressed into capsules with a special punch. The powder remained on the plate was redistributed on the surface again and crammed into the capsules with a special punch.

In laboratory batches 1 and 2, a consumption factor of 1,030 and 1,045, respectively, for valerian root powder was taken into consideration. The powder with a fraction of less than 0,5 mm was used to fill hard capsules of size 1. At the tapped densities of 0,720 and 0,753 g/ml for a dose of 0,35 g, the volume of the powder in one capsule was 0,486 and 0,465 ml, respectively.

Procedure for the determination of the average mass of capsule contents (non-pharmacopeial procedure). Twenty filled capsules were selected. The filled capsules were weighed each individually. Then the average mass of the filled capsule was calculated. In addition, twenty empty capsules from the batch of the capsules from which the preparation was manufactured were weighed. The average mass of the empty capsule was found. The mass of the contents of each capsule was calculated from the difference between the weighed filled capsule and the average mass of an empty capsule, from the batch of which the preparation was prepared.

The time of capsule degradation was performed according to the monograph 2.9.1 of the State Pharmacopeia of Ukraine (the SPU) (The SPU, vol. 1).

Research results and their discussion. The first stage of pharmaceutical development is the justification of the choice of the active substance, its dose and dosage form. Based on the published data of the pre-clinical studies on rats, there was an effect of valerian roots on increasing the concentration of serotonin and norepinephrine, reducing in the concentration of their corresponding metabolites in the homogenates of the hippocampus and amygdala, which are most vulnerable areas to stress and the main targets for corticosterone, serotonin and norepinephrine (Jung, 2014). Moreover, according to the European Union (the EU) monograph, the sedative effect of valerian root preparations, which was known on the basis of empirical data, was confirmed in controlled clinical trials. Dry extracts of valerian root prepared in 70% ethanol (v/v) at the recommended dosage improved sleep latency and quality. According to this monograph, a single dose of a powdered plant raw material is 0,3–2,0 g. This single dose is used up to 3 times a day for the relief of mild symptoms of mental stress. A single dose and a previous dose in the evening, if necessary, is used for aiding sleeping 30 minutes before bedtime (European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix, 2016). For our studies we chose the first dose 0,35 g of valerian root powder. In

addition, such a dose is in the composition of the authorised product in Ukraine (State Register of Medicinal Products of Ukraine). However, from available information nothing is known about the particle size of powdered valerian root in a capsule. Moreover, among the advantages of our product is the absence of hydrophobic excipients such as lubricants. In addition, further studies will be directed at the development of the capsules with higher doses of powdered roots of Valerian.

Since capsules are characterized by its content in millilitres, a set of pharmaceutical factors should be considered when developing the composition and technology of capsule preparations. Among them is the tapped density of the powder, the available capsule size, and the equipment for filling capsules in laboratory or pharmacy conditions.

For the studies we determined the particle size of the raw material. For this purpose, 50,2 g of the crushed Valerian roots were sieved through a set of the sieves with the following hole sizes: 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 and 0,25 mm according to the pharmacopeial procedure 2.9.12 (The SPU, vol. 1). The obtained results of determining the fractional composition of crushed valerian roots were as follows: 3,1% of the fraction 0,5–1,0 mm, 69,3% of the fraction 1,0–2,0 mm and 27,5% of the fraction 2,0–3,0 mm. After grinding about 50% of the taken mass were grinded to the fraction less than 0,5 mm, which was chosen for the preparation of capsules (Rybachuk, 2018). It is necessary to note that there are companies in Ukraine which sell powder of herbal raw materials in order to avoid grinding in producing pharmacies.

To fill capsules with powders in a production pharmacy, we used the method of filling capsules by cramming a powder, which is usually used for manual filling of capsules when using the simplest semi-automatic machines. Considering the tapped density of the valerian root powder and the required dose, we chose the optimal capsule size – 1, the volume of which ranged from 0,48 ml to 0,50 ml. The valerian root powder was placed in a mortar and mixed. After mixing, the powder was applied to the surface of the capsule machine plate, into which the lower parts of the capsules (capsule bodies) had been previously inserted, and was distributed as evenly as possible on the surface of the plate. The powder mass was pressed into hard capsules with a punch. The powder remained on the plate between the holes for the capsule bodies was again crammed into the required number of capsules with the punch. Then the upper and lower parts of the capsules were joined, and the preparation in capsules was obtained.

According to the requirements of the monograph of the SPU for capsules, this dosage form must meet

the test for mass uniformity for a unit of dosage (The SPU, vol. 1). However, the pharmacopeial method, in our opinion, is unsuitable for laboratory studies, as well as for pharmacy production, primarily because of the destruction of capsules, i.e. this method of quality control is destructive. Secondly, this method involves weighing 20 capsules, which is also not entirely suitable for laboratory or pharmacy small batches (a significant part of the batch can be subjected to destructive control). That is, the pharmacopeial method of checking the mass of the content of capsules is suitable for the industrial manufacture of capsules, when a batch consists of several or even tens of thousands of filled capsules. For this reason, the procedure for determining the mass uniformity for a unit of dosage form without destroying the capsules is proposed. In this way, filled capsules can be used for other studies for assessing the composition, chemical analyses, pharmaco-technological tests, biological studies, etc. in the case of developing laboratory technology or the capsules can be dispensed to the patient in the case of pharmacy production. The average mass of the empty capsules was $77,4 \text{ mg} \pm 1,36 \text{ mg}$ and is within the range declared by the capsule manufacturer (69–84 mg or $76,5 \text{ mg} \pm 9,8\%$). The deviation from the average mass was insignificant (1,76%) taking into consideration the analysis uncertainty analysis (3,2% at the range of 90–110%) (The SPU, vol. 1).

The experimental data also confirmed the view of point that the correct selection of the capsule size is of decisive importance in the development of the composition and technology of hard capsules. The calculated mass of the content was in the range of 300,7 mg to 358,9 mg ($X_{\text{average}} \pm \text{SD} = 341,5 \text{ mg} \pm 12,93 \text{ mg}$ or $341,5 \text{ mg} \pm 3,79\%$), while the mass of chosen 20 capsules was in the range of 378,1 mg to 436,3 mg ($X_{\text{average}} \pm \text{SD} = 418,9 \text{ mg} \pm 12,93 \text{ mg}$ or $418,9 \text{ mg} \pm 3,09\%$). Only 1 capsule out of 20 did not meet the requirements, but the deviation from the average mass of the capsule content did not exceed $\pm 15\%$. Thus, the capsules were uniformly filled with the powder and, accordingly, the deviation from the average mass of the capsule content for 20 capsules is within the permissible range: the deviation for two capsules should not exceed 15%, and for the other 18 capsules should not exceed $\pm 7,5\%$. The result of this experiment was that there were losses in the average mass of the capsule, namely, with a calculation of 350 mg, an average mass of 341,5 mg, which can be explained by losses due to the fact that part of the powder went into the pores of the mortar and out of the capsules during their filling, which must be taken into consideration when preparing capsules. That is, the consumption factor for valerian root powder of 1,030 was slightly low to provide the stated

capsule content (350 mg). However, it provided an average mass of content that was in the range from 95 to 105% of the stated capsule content (350 mg).

Fig. 1 and 2 show deviations of 20 capsules from the average content of the capsule and stated content of a capsule.

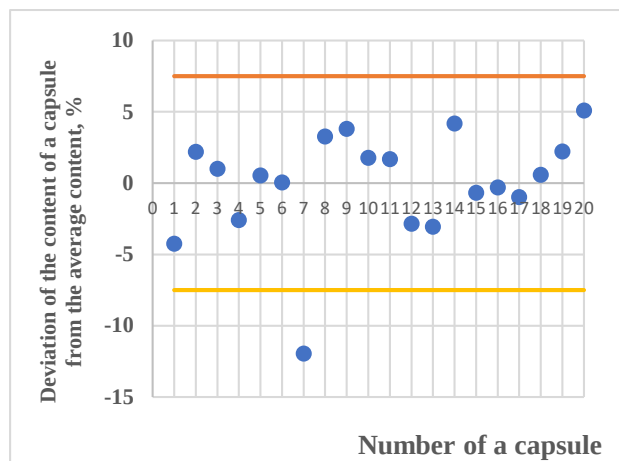


Fig. 1. Deviations of the content of 20 capsules from the average content (341,5 mg)

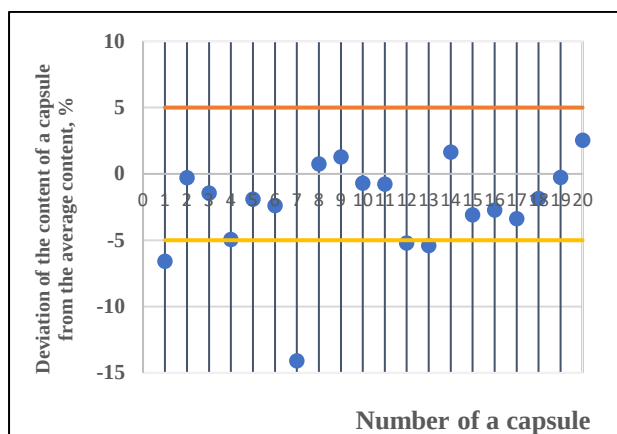


Fig. 2. Deviations of the content of 20 capsules from the stated content (350 mg)

Fig. 2 demonstrates that the deviations from the stated content do not requirements of the Guide CT-H MOZY 42-4.5:2015. Some capsules had the deviations which exceeded $\pm 5\%$ from the stated content.

Similar results were obtained in laboratory batch 2, using the consumption factor of 1,045. It was shown that at this consumption coefficient of the valerian root powder, the average mass of the content was 354,4 mg or 101,26% of the stated dose (350 mg). The calculated mass of the content was in the range of 335,6 mg to 358,9 mg ($X_{\text{average}} \pm SD = 354,1 \text{ mg} \pm 14,84 \text{ mg}$ or 354,1

mg $\pm 4,19\%$), while the mass of chosen 20 capsules was in the range of 413 mg to 465,1 mg ($X_{\text{average}} \pm SD = 431,5 \text{ mg} \pm 14,84 \text{ mg}$ or 431,5 mg $\pm 3,44\%$).

The consumption coefficients for valerian root powder of 1,030 and 1,045 provided a deviation of the average content of capsules in accordance with the requirements of the specification ($\pm 5\%$ from the stated content).

Other dosages like these 500 mg in capsules 0 or 700 mg in capsules 00 also are possible to prepare with considering a volume of a capsule and the tapped density of the powder. The same technology can be used for them. Our previous studies demonstrated that it was necessary to pay attention to a tapped density and a size of capsules in order to prepare the prepare which would meet the requirements of the specification. In addition, it is worth mentioning that a tapped density of the powdered Valerian roots can be different for different batches of the powder.

In our opinion, another important indicator of quality is the identification of the content of capsules, especially in conditions of small-scale production. To identify the content of the hard capsules, it was proposed to determine the characteristic diagnostic microscopic features of valerian root powder. The study was carried out on the surface micropreparations of the powder using a microscope of the Biolam Lomo brand with lenses x8, x40. The microscopic features were recorded using a 5,0 mpx MICROmed CCD video camera, enlarging the image on the camera monitor by 20–250%. In the process of the microscopic analysis, the features of the anatomical structure of the powder elements were studied, examining them first at low (10x8), then at high (10x40) magnification of the microscope in accordance with the monograph SPU 2.0 “Microscopic study of medicinal plant raw materials” (2.8.23) (The SPU, vol. 1).

Under the microscope, after using the chloral hydrate solution R, the following diagnostic structures were found in the studied powder: fragments of integumentary tissue, conductive, mechanical elements, the main parenchyma of the cortex and the central axial cylinder with a large number of starch grains, which are present in all the preparations in groups and singly in large quantities both in the cells and outside them.

The fragments of integumentary tissue with brown content are often found. The fragments of the integumentary tissue of the root have the clearly expressed root hairs (fig. 3-a), which were often found in the micropreparations separately, especially their fragments (fig. 3-b and fig. 3-c).

Fragments of the parenchyma of the cortex are visible, which are filled with a large number of starch grains (fig. 4).



image magnification on the camera monitor 200% in the micropreparation (80 x) (a)



image magnification on the camera monitor 50% in the micropreparation (400 x) (b and c)



Fig. 3. Root hairs

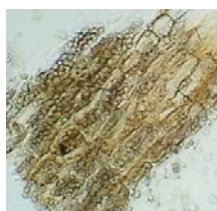


Fig. 4. Cortical parenchyma cells with numerous starch grains in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100%)

There are bright brown or bright yellow cells of the hypodermis of the roots with essential oil (fig. 5). The presence of the essential oil was observed in all the micropreparations in the form of bright yellow and bright brown spots, which acquire an orange colour after treating the preparation with Sudan III solution (fig. 6).



50%



1

Fig. 5. Fragment of hypodermis with essential oil in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 50-150%)



Fig. 6. Drops of essential oil in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150%)

Fragments of mechanical and conductive tissues of the lower part of the stem are occasionally found as well (fig. 7).

The distinct fragments of tangentially elongated endoderm cells with uneven walls were often observed (fig. 8).

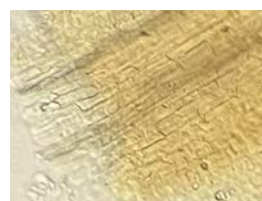


Fig. 7. Fragment of the stem base in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150%)

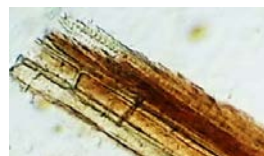


Fig. 8. Endoderm cells in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100%)

The conducting elements are often found both in the form of groups of vessels with lignified wood parenchyma and wood fibres (fig. 9–10), and singly in the form of separate fragments of various vessels (fig. 11).

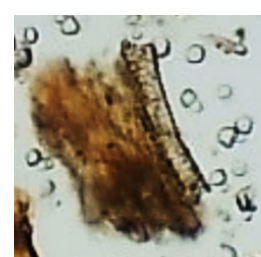
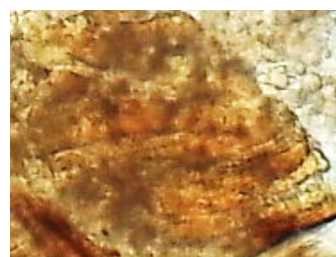


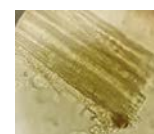
Fig. 9. Group of vessels with lignified wood parenchyma in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100%)



100%



150%



100%



Fig. 10. Group of vessels with fibers in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100–200%)

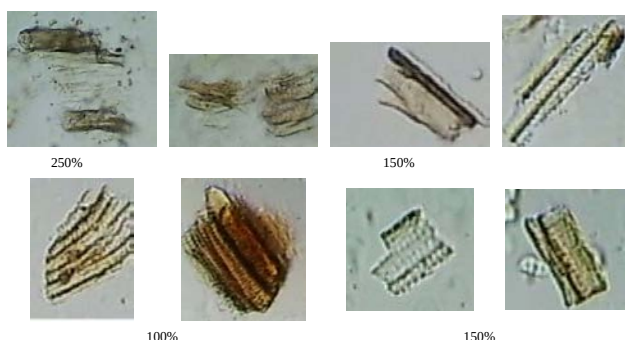
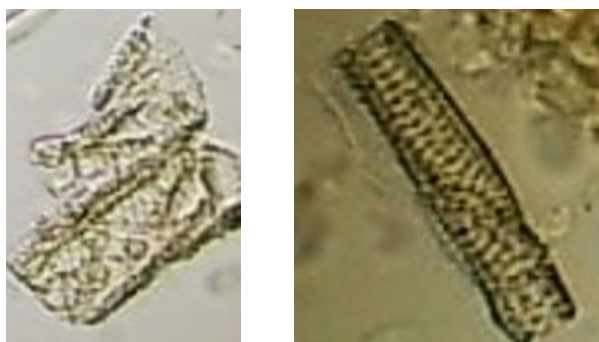


Fig. 11. Vascular fragments in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100-250%)

Most often, fragments of vessels with reticular thickening and bordered pores are visible (fig. 12), they have a larger diameter than others, annular (fig. 13) and spiral (fig. 14) vessels are also found.



150%

Fig. 12. Fragments of a reticular vessel with bordered pores in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100-150%)



250%

150%

Fig. 13. Fragment of an annular vessel in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150-250%)

Fragments of fibers with thickened walls are found in groups and more often as single fragments of torn fibers (fig. 15).

Clearly visible cells of the main parenchyma, elongated with somewhat thickened membranes, often have a resinous content (fig. 16). Sclereids (stony cells) are found in groups both on the transverse and longitudinal sections, which have thick membranes and narrow, furrow-branched

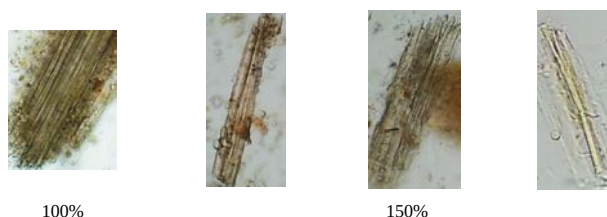
cavities (fig. 17-18). Also, occasionally there are groups of large thin-walled sclereids of the stem base (fig. 19).



150%

350%

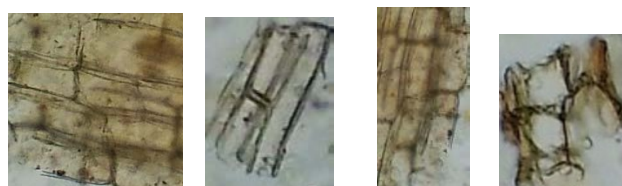
Fig. 14. Fragment of a spiral vessel in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150-350%)



100%

150%

Fig. 15. Fibers in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100-150%)



150%

Fig. 16. Cells of the main parenchyma in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100-150%)



Fig. 17. Stone cells of roots and rhizomes (sclereids with thin membranes) in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150%)



Fig. 18. Stone cells of roots and rhizomes (sclereids with thick membranes) (image magnification on the camera monitor 20-100%)



Fig. 19. Stone cells of the stem base in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 150%)

Under the microscope, after using a 50% (v/v) solution of glycerol R, numerous starch grains were found in the powder: simple, rounded or irregularly shaped, often consisting of 2-6 components (fig. 20), most grains have an indistinct or radiant center of starch formation (fig. 21).

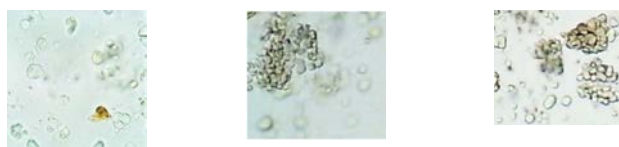


Fig. 20. Numerous starch grains in a micropreparation (80 x) (image magnification on the camera monitor 100%)



Fig. 21. Starch grains with a predominantly indistinct or radiating center of starch formation in a micropreparation (400 x) (image magnification on the camera monitor 100%)

When identifying the powder of the filled capsules, all the detected and above-mentioned diagnostic structures of the anatomical structure corresponded to the description of the microscopic study of valerian root powder, given in the section "Identification B" of the monographs of the SPU 2.0 "Valerian roots" (The SPU, vol. 3).

The preparation met the requirements of the monograph of the determination of the degradation time.

We proposed the specification for capsules with powders of Valerian for producing pharmacies (table).

Conclusions. 1. Based on the conducted studies, the composition and pharmacy technology of sedative capsules with valerian root powder of 350 mg were proposed. Other dosages like these 500 mg in capsules 0 or 700 mg in capsules 00 also are possible to develop with considering a volume of a capsule and tapped density of the powder. The same technology can be used for them.

2. Fractional analysis of the raw material before grinding. A fraction of 0,5 mm and less was selected for the studies. The consumption coefficient for valerian root powder was determined, which should be 1,03–1,045 to compensate for its losses during encapsulation.

3. A non-pharmacopoeial method for determining the average mass of capsule contents was developed, which is accepted for producing pharmacies. It was established that the capsule samples manufactured using the above technology met the requirements of the specification in terms of appearance, average mass of a capsule and capsule contents and time of the degradation of capsules.

4. According to the results of microscopic studies, it was established that the valerian root powder met the requirements of the SPU according to identification B (monograph "Valerianae radix roots").

Table

Specification for capsules with powders of Valerian

N	Quality index	Limits of acceptability	Batch 1	Batch 2
1	Appearance	Blue capsules with brown content	Meets the requirements	Meets the requirements
2	Average mass of the capsule content	350,0 mg $\pm$ 5%	341,5 mg (97,6% from the stated content)	354,1 mg (101,2% from the stated content)
3	Average mass of the capsule	427,4 mg $\pm$ 5%	418,9 mg (98,0% from the stated content)	431,5 mg (101,0% from the stated content)
4	Time of the capsule degradation	Less 30 min	Meets the requirements	Meets the requirements
5	Microscopic evaluation	According to SPU	Meets the requirements	Meets the requirements

BIBLIOGRAPHY

- Васюк В., Микитюк О., Пішак О., Бачук-Понич Н., Романів Л. Фітотерапія в епоху глобальних викликів: труднощі, перспективи, шляхи подолання (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 2. С. 54–63. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-2-54.
- Державна фармакопея України (2.0). Т. 1. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. 1128 с.
- Державна фармакопея України (2.0). Т. 3. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. 730 с.
- Марчишин С., Дуюн І., Олійник Н., Бударна О., Ярема Н., Коцюба О., Самогальська О. Застосування лікарських рослин у комплексному лікуванні посттравматичного стресового розладу (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 1. С. 64–79. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-1-64.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. Київ, 2015. 109 с.
- Предко В., Сомова О. Вплив війни на зміну рівня стресу та стратегій збереження життєстійкості українців. *Вчені записки Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського. Серія «Психологія»*. 2022. Т. 33 (72). № 4. С. 89–98. DOI: 10.32782/2709-3093/2022.4/16.
- Рибачук В., Брюховецька А. Розробка складу та технології капсул заспокійливої дії. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 14–15 листопада 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 153–157.
- Савелюк Н. Переживання стресу в умовах війни: досвід українського студентства. *Психологія: реальність і перспективи* : збірник наукових праць Рівненського державного гуманітарного університету. 2022. Вип. 18. С. 141–152. DOI: 10.35619/praprv.v1i18.282.
- Семченко К., Вишневецька Л. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 6. С. 78–86. DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.08.
- Спиридонова Н., Токар Д., Спиридонов С. Розробка складу та технології капсул загальнозміцнюючої дії на основі лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 7–8 листопада 2019. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 433–437.
- Сучасні фармацевтичні технології : навчальний посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / за ред. О. Рубан. Харків : Вид-во НФаУ, 2015. 249 с.
- European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. EMA/HMPC/150848/2015, Corr. 1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency, 9 p.
- Cabibbo M., Scialabba C., Drago S. E., Craparo E. F., Cavallaro G. From Nature to Medicine: Snail Slime-Based Functional Excipients for Oral Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025. 682. P. 125914. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.10.086.
- Chen H. W., Wei B. J., He X. H., et al. Chemical Components and Cardiovascular Activities of *Valeriana spp.* *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015. P. 947619. DOI: 10.1155/2015/947619.
- Jung H. Y., Yoo D. Y., Kim W., et al. *Valeriana officinalis* root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by nociceptive stimulation-evoked responses by decreasing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. *BMC Complement Altern Med*. 2014. Vol. 14. P. 476. DOI: 10.1186/1472-6882-14-476.
- Nandhini S., Narayanan K. B., Ilango K. *Valeriana officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11. 1. P. 36–41. DOI: 22159/ajpcr.2018.v11i1.22588.
- Ostrovsky N., Deikalo I., Marchyshyn S., Osadchuk D., Slobodianuk L., Budniak L., Karel O. (2024). Study of the choleretic and hepatoprotective effects of collection of medicinal plants. *Phytotherapy. Journal*. 2024. Vol. 4. P. 246–256. Doi 10.32782/2522-9680-2024-4-246.
- Siczek-Przybyła E., Wyszynska, P. Czynniki osobowościowe a radzenie sobie ze stresem przy produkcji substancji wybuchowych – wyniki wstępnych analiz. *Humanistyczne (pozatechniczne) konteksty przygotowania zawodowego do pracy w warunkach trudnych i niebezpiecznych* / J. Ślusarski (red.). Dęblin : Wydawnictwo Wyższej Szkoły Oficerskiej Sił Powietrznych, 2014. P. 162–177.
- Sznitowska M. Farmacja stosowana Technologia postaci leku. Warszawa : PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2017. 1246 p.
- Valeriana officinalis*. Monograph. *Alternative Medicine Review*. 2004. Vol. 9 (4). P. 438–441. URL: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v9-4-438.pdf>
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&type=85D6CCD9F0298F9EC22586F80028EE47>

REFERENCES

- Vasiuk, V., Mykytiuk, O., Pishak, O., Bachuk-Ponych, N., & Romaniv, L. (2025). Fitoterapiia v epokhu hlobalnykh vykliv: trudnoshchi, perspektyvy, shlyakhy podolannia (ohliad literatury) [Phytotherapy in the era of global challenges: difficulties, prospects, and solutions (research literature review)]. *Fitoterapia. Chasopys – Phitotherapy Journal*, 2, 54–63. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-54> [in Ukrainian].
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy 2.0. T. 1. (2015). [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1]. Kharkiv: DP “Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr” [in Ukrainian].
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy 2.0. T. 3. (2014). [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1]. Kharkiv: DP “Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr” [in Ukrainian].
- Marchyshyn, S., Duiun, I., Oliinyk, N., Budarna, O., Yarema, N., Kotsiuba, O., & Samohalska, O. (2025). Zastosuvannia likarskykh roslin u kompleksnomu likuvanni posttravmatychnoho stresovoho rozladu (ohliad literatury) [Use of medicinal plants in the comprehensive treatment of post-traumatic stress disorder (literature review)]. *Fitoterapia. Chasopys. – Phitotherapy. Journal*, 1, 64–79. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-1> [in Ukrainian].
- Nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015. Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh apteky [Instruction ST-N MOZU 42-4.5:2015. Requirements for the manufacture of non-sterile medicinal products in a pharmacy] Kyiv, 109 p. [in Ukrainian].

Predko, V.V., & Somova, O.O. (2022). Vplyv viiny na zminu rinvnia stresu ta stratehii zberezhenia zhyttiistosti ukrainsiv [The influence of the war on the stress level and the strategies for preserving the hardness of Ukrainians]. *Vcheni zapysky Tavriiskoho natsionalnogo universytetu imeni V.I. Vernadskoho. Seriya: Psykholohiia. – Scientific notes of Taurida National V.I. Vernadsky University, series Psychology*, 33 (72), 4, 89–98. <https://doi.org/10.32782/2709-3093/2022.4/16> [in Ukrainian].

Rybachuk, V.D., & Briukhovetska, A.V. (2019). Rozrobka skladu ta tekhnolohii kapsul zaspokiiivoyi dii [Development of the composition and technology of sedative capsules]. *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlennosti dii: materialy IV Mizhnar. nauk.-prakt. internet-konf., m. Kharkiv, 14–15 lystopada 2019 r. Kharkiv: NFaU – Technological and biopharmaceutical aspects of drugs developing with different orientation of action*, 153–157.

Saveliuk, N.M. (2022). Perezhyvannia stresu v umovakh viiny: dosvid ukrainskoho studentstva [Perception of the war-related stress: experience of Ukrainian students]. *Psykhologhiia: realnist i perspektyvy: zbirnyk naukovykh prats RDHU – Psychology: Reality and Perspectives: collection of scientific works*, 18, 141–152. <https://doi.org/10.35619/prapr.v1i18.282> [in Ukrainian].

Semchenko, K.V., & Vyshnevskaya, L.I. (2020). Metodolohichni pidkhody do rozroblennia skladu kapsul “Fitohelmin” [Methodological approaches to the development of the capsules “Phytohelmin” composition]. *Farmatsevychnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*, 6, 78–86. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.08>.

Spyrydonova, N.V., Tokar, D.O., & Spyrydonov, S.V. (2019). Rozrobka skladu ta tekhnolohii kapsul zahalnozmitsniuiuchoi dii na osnovi likarskoi roslynnoi syrovyny [Development of the composition and technology of capsules with a general strengthening effect based on medicinal plant raw materials]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnolohii i biotekhnolohii: materialy VIII Mizhnar. nauk.-prakt. konf. – Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: collection of scientific works*, 6, 433–437 [in Ukrainian].

Ruban, O.A., et al. (2015). Suchasni farmatsevychni tekhnolohii [Modern pharmaceutical technologies]. Kharkiv: Vydavnytstvo NFaU – Kharkiv: NUPh publishing house [in Ukrainian].

European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. EMA/HMPC/150848/2015, Corr. 1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency, 9 p.

Cabibbo, M., Scialabba, C., Drago, S.E., Craparo, E.F., & Cavallaro, G. (2025). From Nature to Medicine: Snail Slime-Based Functional Excipients for Oral Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 682, 125914. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.10.086>.

Chen, H.W., Wei, B.J., He, X.H., Liu, Y., & Wang, J. (2015). Chemical Components and Cardiovascular Activities of *Valeriana* spp. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 947619. <https://doi.org/10.1155/2015/947619>.

Jung, H.Y., Yoo, D.Y., Kim, W., Nam, S.M., Kim, J.W., Choi, J.H., Kwak, Y.G., Yoon, Y.S., & Hwang, I.K. (2014). *Valeriana officinalis* root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by nociceptive stimulation-evoked responses by decreasing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. *BMC Complement Altern Med.*, 14, 476. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-476>.

Nandhini, S., Narayanan, K.B., & Ilango, K. (2018). *Valeriana officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (1), 36–41. <https://doi.org/22159/ajpcr.2018.v11i1.22588>.

Ostrovsky, N., Deikalo, I., Marchyshyn, S., Osadchuk, D., Slobodianiuk, L., Budniak, L., & Karel, O. (2024). Study of the choleretic and hepatoprotective effects of collection of medicinal plants. *Phytotherapy. Journal*, 4, 246–256. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-246>.

Siczek-Przybyła, E., & Wyszyńska, P. (2014). Czynniki osobowościowe a radzenie sobie ze stresem przy produkcji substancji wybuchowych – wyniki wstępnych analiz [The influence of personality factors on the ability to deal with stress during the production of explosives – the results of preliminary analysis]. *Humanistyczne (pozatechniczne) konteksty przygotowania zawodowego do pracy w warunkach trudnych i niebezpiecznych – Humanistic (non-technical) contexts of professional preparation for work in difficult and dangerous conditions*. Dąblin: Wydawnictwo Wyższej Szkoły Oficerskiej Sił Powietrznych [in Polish].

Sznitowska, M. (2017) Farmacja stosowana Technologia postaci leku [Applied Pharmaceutics Drug Forms Technology]. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie [in Polish].

Valeriana officinalis (2004). Monograph. *Alternative Medicine Review*, 9 (4), 438–441. Retrieved from <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v9-4-438.pdf>

Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlzl?opendocument&type=85D6CCD9F0298F9EC22586F80028EE47> [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 25.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Acknowledgement. The coauthors are thankful to Olga Kalenikova for the helping with the experiment. Nataliia Hudz is thankful to the Krzysztof Skubiszewski Foundation (Poland) for financial helping with the equipment for the studies.

Conflict of interest: authors have no conflict interest to declare.

Hudz N. – idea, research design, experiment, data analysis, participation in writing the article, correction of the article, conclusions, supervision;

Rybak O. – experiment, participation in writing the article;

Yakymiv O. – research design, data analysis, article correction;

Filipska A. – participation in writing the article, article correction;

Shapovalova N. – research design, experiment, data analysis, participation in writing the article;

Korytniuk O. – participation in writing the article, conclusions;

Korytniuk R. – research design, article correction, supervision.

Електронна адреса для листування з авторами:

natali_gudz@ukr.net

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, Dorohozhytska Street, 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418

SCOPUS: 6506391950

To cite this article: Dobrovolnyi O., Davtian L. (2025). Vyznachennia parametriv protsesu ekstraktsii flavonoidiv bobivnyka trylystoho (*Menyanthes trifoliata* L.) iz zastosuvanniam pidkhodiv Quality by Design [Determination of process parameters of flavonoids extraction from bogbean (*Menyanthes trifoliata* L.) using approaches of Quality by Design]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 262–268, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-262>

DETERMINATION OF PROCESS PARAMETERS OF FLAVONOIDS EXTRACTION FROM BOGBEAN (*MENYANTHES TRIFOLIATA* L.) USING APPROACHES OF QUALITY BY DESIGN

Actuality. Quality by Design (QbD) is a quality system for managing the product life cycle based on an enhanced systematic approach to its development. Identification of the design space parameters has great importance in pharmaceutical development as a key element of QbD implementation. The advantage of this approach is that conducting the process within the design space parameters allows to guarantee compliance with the product quality with the established requirements and is not considered by authorities as a change in process. Given the wide spectrum of pharmacological action of polyphenols, studying the conditions of extraction of this class of compounds from the bogbean raw material (*Menyanthes trifoliata* L.) is an actual direction. The implementation of QbD approaches will allow a systematic approach to the development of the process and to determine its optimal parameters.

The aim of research. To determine the extraction process parameters of flavonoids from bogbean leaves and to investigate their impact on critical quality attributes. To establish the design space as a key element of QbD.

Material and methods. The object of the study was powdered bogbean leaves (*Menyanthes trifoliata* L.). The raw material was extracted by filtration method using 40 and 70% ethanol as extractants. The dry residue, the yield of extractable matter, the quantitative content and the yield of total flavonoids were determined in the extract samples. The critical quality attributes were the content of the dry residue ω_n in the liquid extract samples and the yield of total flavonoids L_n from the extracted raw material. The establishment of the design space was carried out by superimposing the spaces of the dry residue and the yield of flavonoids.

Research results. Based on experimental data the dependence of critical quality attributes on the variability of the extractant concentration and the drug extract ratio (DER) was established. According to experimental data and based on criteria for the acceptability of critical quality attributes the points were calculated for graphing the spaces of dry residue and flavonoid yield. The design space obtained by superimposing the spaces of dry residue and flavonoids yield allowed us to identify the optimal process parameters of bogbean leaves extraction under which the product meets the established quality criteria.

Conclusion. It has been determined that the critical quality attributes are the dry residue content in liquid extracts not less than 1% and the yield of total flavonoids not less than 0,74%. According to the design space, it has been established that the optimal process parameters for which the product meets the criteria of critical quality attributes are extraction with ethanol in the range of concentrations of 40–58% and DER of 1:4.7–7.4. Studies have proven that the usage of QbD approaches to determining extraction process parameters is an important tool within the API development phase.

Key words: extraction, extraction solvent, technology, technological process, preparation, polyphenols, flavonoids, extractable matters, herbal substance, design space.

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). Визначення параметрів процесу екстракції флавоноїдів бобівника трилистого (*Menyanthes trifoliata* L.) із застосуванням підходів Quality by Design. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 262–268, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-262>

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ ФЛАВОНОЇДІВ БОБІВНИКА ТРИЛИСТОГО (*MENYANTHES TRIFOLIATA* L.) ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПІДХОДІВ QUALITY BY DESIGN

Актуальність. *Quality by Design (QbD)* – система якості з управління життєвим циклом продукту, в основі якої лежить поглиблений системний підхід до його розробки. Ідентифікація простору проєктних параметрів має велике значення у фармацевтичній розробці, адже є ключовим елементом реалізації *QbD*. Перевагою даного підходу є те, що ведення процесу в межах простору проєктних параметрів дозволяє гарантувати відповідність якості продукту встановленим вимогам та не розглядається регуляторними органами як зміна процесу. Зважаючи на широкий спектр фармакологічної дії поліфенолів, вивчення умов екстрагування даного класу сполук із сировини бобівника (*Menyanthes trifoliata* L.) є актуальним напрямом. Застосування підходів *QbD* дозволить системно підійти до розроблення процесу, визначити його оптимальні параметри.

Мета дослідження. Визначити параметри процесу екстракції флавоноїдів з листя бобівника трилистого, дослідити їхній вплив на критичні показники якості. Встановити простір проєктних параметрів як ключового елементу *QbD*.

Матеріал і методи. Об'єктом для дослідження було подрібнене листя бобівника трилистого (*Menyanthes trifoliata* L.). Сировину екстрагували фільтраційним методом з використанням 40 та 70% етанолу як екстрагентів. У зразках екстрактів визначали сухий залишок, вихід екстрактивних речовин, кількісний вміст та вихід суми флавоноїдів. Критичними показниками якості було визначено вміст сухого залишку w_n у зразках рідких екстрактів, вихід суми флавоноїдів L_n із рослинної сировини. Побудову простору проєктних параметрів здійснювали шляхом накладання просторів сухого залишку та виходу флавоноїдів.

Результати дослідження. На основі даних експерименту було встановлено залежність критичних показників якості від варіабельності концентрації екстрагента та співвідношення сировина : екстракт. Виходячи з експериментальних даних і відповідно до критеріїв прийнятності критичних показників якості, було розраховано точки для побудови просторів сухого залишку та виходу флавоноїдів. Простір проєктних параметрів, отриманий унаслідок накладання просторів сухого залишку й виходу флавоноїдів, дозволив ідентифікувати оптимальні параметри процесу екстракції сировини листя бобівника, за яких продукт відповідає встановленим критеріям якості.

Висновок. Визначено, що критичними показниками якості є вміст сухого залишку в рідких екстрактах не менше ніж 1% і вихід суми флавоноїдів не менше ніж 0,74%. Згідно із простором проєктних параметрів встановлено, що оптимальними параметрами процесу екстракції листя бобівника, за яких продукт відповідає встановленим критичним показникам якості, є екстрагування етанолом у межах концентрацій 40–58% та співвідношення сировина : екстракт 1:4,7–7,4. Дослідження довели, що застосування підходів *QbD* до визначення параметрів процесу екстракції є важливим інструментом на етапі розроблення АФІ.

Ключові слова: екстракція, екстрагент, технологія, технологічний процес, препарат, поліфенольні сполуки, флавоноїди, екстрактивні речовини, рослинна сировина, простір проєктних параметрів.

Introduction. Actuality. The development strategy of an active pharmaceutical ingredient (API) has great importance for the subsequent submission actions and evaluation by health authorities (HA). The developer can choose a “traditional” or “enhanced” approach to development or a combination of both. While the task of the traditional approach is to demonstrate the reproducibility of the pro-

cess and test for compliance with established acceptance criteria, the enhanced approach requires in-depth scientific knowledge and its application to systematically evaluate and identify factors influencing critical quality attributes (CQAs) with the establishment of a design space (DS). Both approaches to API development are described in the ICHQ guideline 11 (EMA/CHMP/ICH/425213/2011).

Quality by Design (QbD) is a quality system for product life cycle management based on enhanced systematic approach to solid product development. QbD emphasizes product and process understanding, appropriate design of experiment and aims to ensure that the product meets quality requirements when the process is conducted within the DS. Generation of the DS is of great importance in pharmaceutical development as it is a key element of QbD implementation. The advantage of this approach is that conducting the process within the DS ensures that the product meets the established quality requirements and is not considered by HA as a change in process (Grangeia, 2020; EMA/CHMP/ICH/167068/2004).

In accordance with pharmacopoeia the analytical markers that characterize Bogbean (*Menyanthes trifoliata* L.) are iridoids. It is due to the pharmacological properties of this group of constituents that bogbean preparations are traditionally used for temporary loss of appetite and to relief of mild digestive disorders. However, it is promising to consider bogbean raw materials as a source of polyphenolic compounds. According to literature data, the polyphenolic component of bogbean leaves is represented by flavonols (kaempferol, quercetin, isorhamnetin) and their glycosides (hyperoside, rutoside (known as rutin), trifolin), as well as phenolic acids (chlorogenic, caffeic, ferulic, sinapic, vanilic, protocatechic). Given the wide spectrum of pharmacological action of polyphenols, studying the extraction conditions of this class of compounds for the purpose of developing APIs is an actual direction. Implementation of QbD approaches will allow a systematic approach to process development and determine its optimal parameters (EMA/HMPC/637830/2018; Derzhavna farmakopeia Ukrainy, 2024; Ph. Eur., 2024).

The aim of research. To determine the extraction process parameters of flavonoids from bogbean leaves and to investigate their impact on critical quality attributes. To establish the design space as a key element of QbD.

Materials and methods of research. The starting material for extraction was dried bogbean leaves (*Menyanthes trifoliata* L.) powdered to an average particle size of 0,6 mm and a bulk density of 0,255 g/cm³ (manufacturer "Sumyphytopharmacia" Ltd, batch number 2977.U.2508).

Ethanol 70 and 40% (vol.) were used as extraction solvents. The choice of this concentration range was based on the study results of optimal conditions for the extraction of flavonoids from herbal raw materials. The range of polarity within the ethanol concentrations of 40–70% (vol.) shown the greatest efficiency in terms of the isolation of flavonoids coupled with the yield of

extractable matters. In addition, one of the medicinal products of the bogbean leaves for traditional use is a tincture (1:5) obtained using 45% ethanol (vol.) (Dobrovolnyi, 2025; EMA/HMPC/637833/2018).

Extract samples were obtained by filtration extraction in a laboratory extractor under ambient conditions. The extractor was loaded with (150 g) starting raw material and extraction solvent. After setting the "mirror" level the raw material was infused for 1 hour. Subsequently, the raw material was extracted to a total drug extract ratio (DER) of 1:10. Extract samples were collected separately with a DER step of 1:1. In the samples of liquid extracts obtained with 70 and 40% (vol.) ethanolic solvents the dry residue, the yield of extractable matters and the quantitative content of total flavonoids were determined. The obtained data is given in table.

Determination of the dry residue content ω_n in samples of liquid extracts V_n was carried out according to the method of Derzhavna farmakopeia Ukrainy (DFU) 2.8.16 (Derzhavna farmakopeia Ukrainy, 2015).

Calculation of the yield of extractable matters D_n from extracted raw material was carried out using the following formula:

$$D_n = \sum_{n=1}^n \frac{\omega_n \times V_n}{m_c}, \quad (1)$$

where: ω_n – dry residue in separate portion of liquid extract, %;

V_n – volume of separate portion of liquid extract, ml;

m_c – mass raw material used for extraction, g.

Assay of flavonoids X_n was carried out by absorption spectrophotometry (DFU, 2.2.25.) on a PerkinElmer Lambda 35 spectrophotometer. Rutin was used as an analytical marker (Derzhavna farmakopeia Ukrainy, 2015).

Test solution (a). An aliquot of the extract sample V_n was placed in a 25 ml volumetric flask, 10.0 ml of ethanol (70 per cent V/V) R and 5.0 ml of the reagent solution were added, diluted to 25 ml with ethanol (70 per cent V/V) R, mixed and left for 40 min.

Test solution (b). An aliquot of extract sample V_n was placed in a 25 ml volumetric flask, diluted to 25 ml with ethanol (70 per cent V/V) R and mixed.

Reference solution (a). 50,0 mg of rutin R, previously dried in an oven to constant mass at 130 to 135°C, was placed in a 100 ml volumetric flask, dissolved in 70 ml of ethanol (70 per cent V/V) R by heating in a water bath, cooled to room temperature, diluted to 100 ml with ethanol (70 per cent V/V) R and mixed.

Reference solution (b). 1,0 ml of reference solution (a) was placed in a 25 ml volumetric flask, 5,0 ml of reagent solution and 2,0 ml of buffer solution (pH = 4,0) were added, diluted to 25 ml with ethanol (70 per cent V/V) R, mixed and left for 40 min.

Reagent solution. 5,0 g of aluminum chloride R was placed in a 100 mL volumetric flask, dissolved in 60 ml of ethanol (70 per cent V/V) R, diluted to 100 ml with ethanol (70 per cent V/V) R and mixed.

Absorbance of test solutions and reference solution were detected at a wavelength of 407 nm using test solution (b) as a blank solution.

Calculation of the percentage content of total flavonoids X_n , expressed as rutin (dry substance) in separate portion of liquid extract V_n was carried out using the following formula:

$$X_n = \frac{A_{407n} \times m_0 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{A_0 \times 25 \times 100 \times V_A \times \omega_n} = \frac{A_{407n} \times m_0 \times 100}{A_0 \times V_A \times \omega_n}, \quad (2)$$

where: A_{407n} – absorbance of test solution;

m_0 – absolute mass or rutin used to prepare reference solution, g;

A_0 – absorbance of reference solution;

ω_n – dry residue in separate portion of liquid extract, %.

V_A – volume of aliquot of separate portion of liquid extract V_n used to prepare reference solution, ml.

Calculation of the percentage content of total flavonoids G_n expressed as rutin (dry substance) in total extract V_{n+1} was carried out using the following formula:

$$G_n = \frac{\sum_{n=1}^n \frac{X_n \times \omega_n \times V_n}{10000}}{D_n \times m_c} \times 10\,000, \quad (3)$$

where: ω_n – dry residue in separate portion of liquid extract, %.

V_n – volume of separate portion of liquid extract, ml;

D_n – yield of extractable matters, %;

m_c – mass raw material used for extraction, g;

X_n – content of total flavonoids expressed as rutin (dry substance) in separate portion of liquid extract V_n , %.

The obtained data is given in table.

Determination of critical quality attributes (CQA). The dry residue content ω_n in liquid extract samples and the yield of total flavonoids L_n from extracted raw material were determined as critical quality attributes.

Research results and their discussion. According to the “traditional” approach to development which defines setpoints and operating ranges for process parameters, the set of dry residue threshold, yield of extractable matters and quantitative content of the analytical marker indicate the following optimal raw material extraction conditions:

– the process using 70% ethanol (vol.) reaches its efficiency at DER 1:7 and is characterized by a yield of extractable matters at the level of 25,73% and a content of total flavonoids in the obtained extract of 2,47%.

– the process using 40% ethanol (vol.) reaches its efficiency at DER 1:6 and is characterized by a yield of extractable matters at the level of 30,87% and a content of total flavonoids in the obtained extract of 2,76%.

Experimental data demonstrates the influence of ethanol concentration in the extraction solvent on the extraction of flavonoids and the yield of extractable matters which may indicate a positive effect of increasing the polarity of the solvent on the efficiency of the process. In addition, the dependence of the process efficiency on the DER has been established. The combination of both parameters forms the main factors influencing the achievement of optimal extraction conditions in the studied model.

Therefore, the extraction solvent concentration and DER can be considered as critical process parameters (CPP) as their variability affects the critical quality indicators (CQA). Accordingly, the analysis of experimental data allowed us to determine the CQA acceptance criteria.

The acceptance criterion for the dry residue content ω_n in samples of liquid extracts V_n was set to a value within 1% (ω_n). This threshold value for CQA was based on a preliminary analysis of the dynamics of extraction where it was determined that this indicator characterizes the greatest efficiency of the process. Conducting extraction outside this quality indicator was considered inexpedient.

The acceptance criterion for the yield of total flavonoids was selected as a range of 80–100% of the maximum yield of total flavonoids (L_{max}) obtained in the experiment. Considering that L_{max} is 0,93% (DER 1:10; extractant 40% ethanol) the value of the CQA was set as 0,74% (80% of L_{max}). The determined acceptance criterion indicates the efficiency of extraction of flavonoids from the extracted raw material. Calculation of the yield of total flavonoids L_n from extracted raw material was carried out using the following formula:

$$L_n = \frac{G_n \times D_n}{100}, \quad (4)$$

where: D_n – yield of extractable matters, %;

G_n – content of total flavonoids expressed as rutin (dry substance) in total extract V_{n+1} , %.

The obtained data is given in table.

The space within which the dry residue content ω_n in the extract was not less than 1% and the space within which the yield of total flavonoids L_n was not less than 80% of L_{max} were built in the form of diagrams. The coordinates of the points for graphing the spaces were calculated based on experimental data (table 1) and based on the assumption that the dry residue and the yield of flavonoids had a linear dependence on the process parameters. The abscissa axes plotted the DER ratio in the range from 1:1 to 1:10. The ordinate axes plotted the extraction solvent concentration in the range from 40 to 70%. The corresponding spaces are given in fig. 1 and fig. 2.

The establishment of the design space was carried out by superimposing the spaces of dry residue (fig. 1)

Table

Experimental data on the extraction of bogbean raw material with ethanolic extraction solvents

Sample, n	DER “Drug Extract Ratio”	V_n – volume of separate portion of liquid extract, ml	V_{n+1} – volume of total extract, ml	ω_n – dry residue in separate portion of liquid extract, %.	D_n – yield of extractable matters, %	V_a – volume of aliquot of separate portion of liquid extract V_n , ml	A_{407n} – absorbance of test solution	X_n – content of total flavonoids in separate portion of liquid extract V_n , %	G_n – content of total flavonoids in total extract V_{n+1} , %	L_n – yield of total flavonoids from extracted raw material, %
Ethanol 70%										
1	1:1	150	150	5,20	5,20	0,25	0,377	3,545	3,55	0,18
2	1:2	150	300	5,66	10,86	0,20	0,214	2,310	2,90	0,31
3	1:3	150	450	4,72	15,58	0,25	0,096	0,993	2,32	0,36
4	1:4	150	600	3,93	19,51	0,30	0,085	0,880	2,03	0,40
5	1:5	150	750	2,75	22,26	0,45	0,309	3,052	2,16	0,48
6	1:6	150	900	2,11	24,37	0,60	0,561	5,406	2,44	0,59
7	1:7	150	1050	1,35	25,73	0,95	0,323	3,073	2,47	0,64
8	1:8	150	1200	0,91	26,64	1,40	0,251	2,395	2,47	0,66
9	1:9	150	1350	0,74	27,38	1,70	0,268	2,590	2,47	0,68
10	1:10	150	1500	0,47	27,85	2,70	0,079	0,767	2,44	0,68
Ethanol 40%										
1	1:1	150	150	10,72	10,72	0,15	0,311	2,356	2,36	0,25
2	1:2	150	300	7,70	18,42	0,20	0,280	2,216	2,30	0,42
3	1:3	150	450	5,41	23,83	0,25	0,332	2,994	2,46	0,59
4	1:4	150	600	3,38	27,21	0,45	0,509	4,080	2,66	0,72
5	1:5	150	750	2,12	29,32	0,60	0,343	3,294	2,70	0,79
6	1:6	150	900	1,55	30,87	0,90	0,430	3,768	2,76	0,85
7	1:7	150	1050	0,78	31,65	2,00	0,504	3,927	2,79	0,88
8	1:8	150	1200	0,44	32,09	2,00	0,465	6,499	2,84	0,91
9	1:9	150	1350	0,32	32,40	2,00	0,193	3,710	2,84	0,92
10	1:10	240	1590	0,27	32,83	2,00	0,132	3,024	2,85	0,93

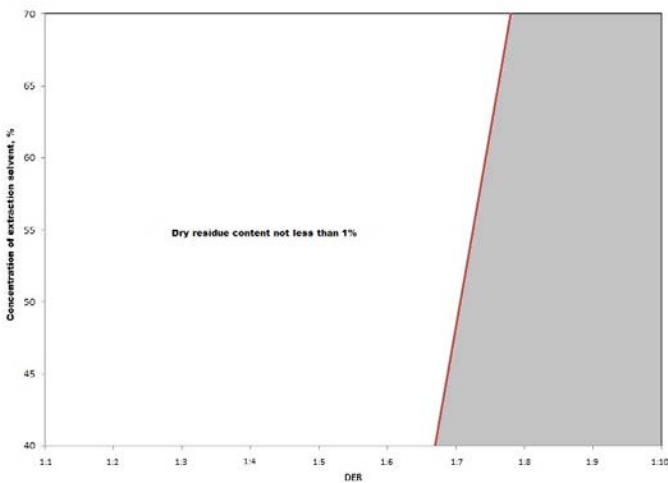


Fig. 1. Space within which the dry residue content ω_n in the extract is not less than 1%

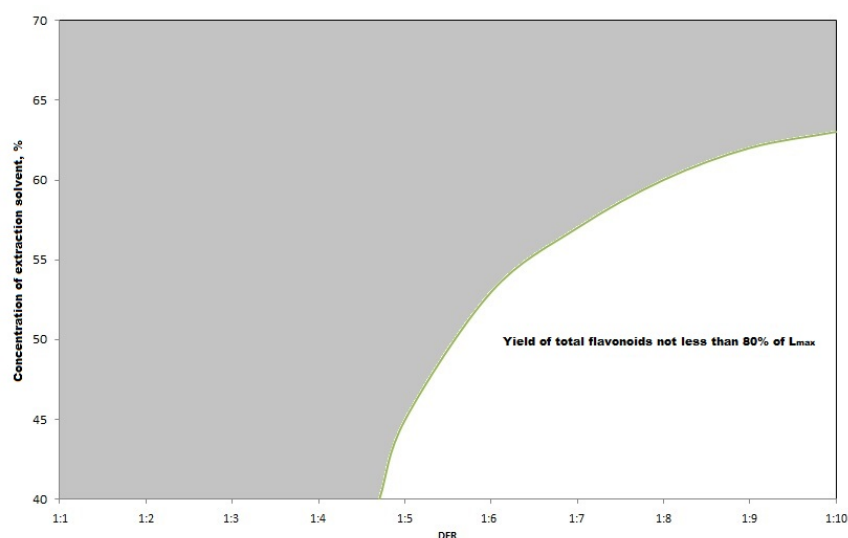


Fig. 2. Space within which the yield of total flavonoids L_n is not less than 80% of L_{max}

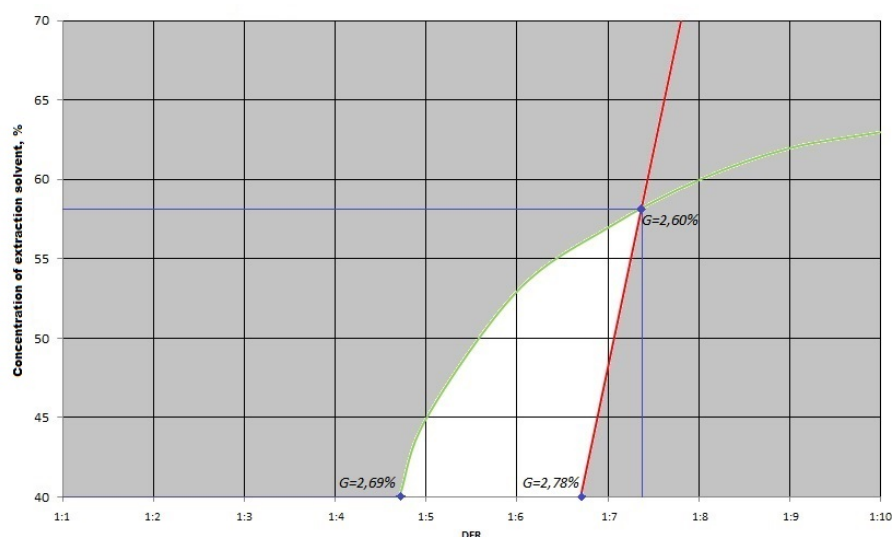


Fig. 3. Design space within which critical quality attributes comply with the acceptance criteria ($\omega_n \geq 1\%$; $L_n \geq 80\% L_{max}$)

and flavonoid yield (fig. 2) on each other. The resulting space (fig. 3) within which the extraction process allows us to obtain a product with the specified characteristics of critical quality attributes is given in fig. 3. The corresponding spaces within which the process ensures that the product meets the established quality criteria are shown in white on the diagrams.

As can be seen from the design space (Fig. 3) the optimal conditions for the extraction of bogbean leaves raw material under which the product meets the established CQA are extraction with ethanol within the concentration range of 40–58% and a DER of 1:4.7–7.4. It

should be noted that the process parameters determined using QbD differ from the parameters determined using the “traditional approach”, where the optimal quality indicators of extracts are achieved by extraction with 40–70% ethanol at DER of 1:6–7. Thus, the resulting space is technologically more flexible and provides a deeper understanding of the process, the work within which allows obtaining a product of the established quality with a wider range of critical parameters.

Conclusions. 1. A systematic analysis has been conducted and the nature of the extraction process of bogbean leaves with ethanol extraction solvents has been

studied. Within this study it has been determined that the critical quality attributes (CQA) are the dry residue content in liquid extracts not less than 1% and the yield of total flavonoids not less than 0,74%.

2. According to the design space (DS), it has been established that the optimal process parameters for which the product meets the criteria of critical qual-

ity attributes are extraction with ethanol in the range of concentrations of 40–58% and DER of 1:4.7–7.4.

3. Studies have proven that the usage of QbD approaches to determining extraction process parameters is an important tool within the API development phase. The results obtained will be used in the further development of herbal preparations.

BIBLIOGRAPHY

- Assessment report on *Menyanthes trifoliata* L., folium. Final. EMA/HMPC/637830/2018, 05 May 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu>
- European Pharmacopoeia. 11th ed. (11.3). Strasbourg, France : Council of Europe, 2024. Online version. URL: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>
- European Union herbal monograph on *Menyanthes trifoliata* L., folium. Final. EMA/HMPC/637833/2018, 05 May 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu>
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011, November 2012. URL: <https://www.ema.europa.eu>
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004, 22 June 2017. URL: <https://www.ema.europa.eu>
- Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives / H. B. Grangeia et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020. Vol. 147 P. 19–37. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.12.007.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Т. 1. Харків, 2015. 1128 с.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 7. Т. 1. Харків, 2024. 296 с.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 7. Т. 2. Харків, 2024. 424 с.
- Добровольний О. О., Давтян Л. Л. Вплив умов екстрагування на кількісний вміст флавоноїдів в екстрактах листя м'яти перцевої (*Mentha piperitae folium*). *Вісник фармації*. 2025. Т. 109. № 1. С. 28–33. DOI: 10.24959/nphj.25.163.

REFERENCES

- Assessment report on *Menyanthes trifoliata* L., folium. Final (2021). EMA/HMPC/637830/2018. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (2015). [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed., 1, 1128 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed. Suppl. 7, 1, 296 [in Ukrainian].
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2-nd ed. Suppl. 7, 2, 424 [in Ukrainian].
- Dobrovolnyi, O.O., & Davtian, L.L. (2025). Vplyv umov ekstrahuvannya na kilkisnyi vmist flavonoidiv v ekstraktakh lystia miaty pertsevoi (*Mentha piperitae folium*) [The effect of extraction conditions on the quantitative content of flavonoids in peppermint leaf extracts (Mentha Piperitae folium)]. *Visnyk farmatsii – News of pharmacy*, 1 (109), 28–33. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.163>. [in Ukrainian].
- European Pharmacopoeia. (2024). 11th ed. (11.3), Strasbourg, France: Council of Europe. Online version. Retrieved from: <https://pheur.edqm.eu/app/arch/search/>
- European Union herbal monograph on *Menyanthes trifoliata* L., folium. Final. (2021). EMA/HMPC/637833/2018. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>.
- Grangeia, H.B., Silva, C., Simões, S.P., & Reis, M.S. (2020). Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 147, 19–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>.
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities). (2012). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>.
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. (2017). EMA/CHMP/ICH/167068/2004. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2025

Стаття прийнята до друку 03.11.2025

Опублікована 29.12.2025

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contribution:

Dobrovolnyi O.O. – idea, research design, analysis of literature, experiment, article writing, conclusions, translation in English;

Davtian L.L. – summary, conclusions, article correction.

Email address for corresponding with the authors: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com

UDC 582.783:615:322:615.072:54.061/.062:547.9:577.15/.17

Olena KONOVALOVA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Boryspilska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (o.konovalova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6025-5230

SCOPUS: 6508198095; 57552970200

RESEARCHER: CAH-7409-2022

Olha SHCHERBAKOVA

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate at the Department of Botany, National Museum of Natural History of National Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho Street, 15, Kyiv, Ukraine, 01054; Associate Professor at the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Boryspilska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (o.shcherbakova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6601-6476

SCOPUS: 58250303800

Bohdana YASHCHUK

Assistant at the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Boryspilska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (b.yashchuk@kmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0007-6394-5326

SCOPUS: 58795018100

Mariia KALISTA

Candidate of Biological Sciences, Research Associate at the Department of Botany, National Museum of Natural History of National Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho Street, 15, Kyiv, Ukraine, 01054; Associate Professor at the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Boryspilska Street, 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (m.kalista@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2335-5184

SCOPUS: 57193743485

RESEARCHER: HNB-9659-2023

Kateryna NOVOSAD

Candidate of Biological Sciences, Research at the Department of Botany of the National Museum of Natural History of the National Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho Street, 15, Kyiv, Ukraine, 01054; Assistant Department of Biology, Bogomolets National Medical University, Beresteisky Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 03113 (novosad.kv@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6704-0336

Valerij NOVOSAD

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher Associate, Head of the Department of botany of the National Museum of Natural History of the National Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho Street, 15, Kyiv, Ukraine, 01054 (novosad-botan@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9719-8778

Vitalii MAKOVSKIY

Candidate of Biological Sciences, Research Associate at the Department of Landscape Construction, M.M. Gryshko National Botanical Garden of National Academy of Sciences of Ukraine, Sadovo-Botanichna Street, 1, Kyiv, Ukraine, 01014 (vitaliimakovskyi10@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6137-9542

To cite this article: Konovalova O., Shcherbakova O., Yashchuk B., Kalista M., Novosad K., Novosad V., Makovskyi V. (2025). Mikroskopichne ta histokhimichne doslidzhennia petioliarnoï anatomii vydiv rodu *Parthenocissus* Planch [Microscopic and histochemical study on the petiolar anatomy of species of the genus *Parthenocissus* Planch]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 269–282, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-269>

MICROSCOPIC AND HISTOCHEMICAL STUDY ON THE PETIOLAR ANATOMY OF SPECIES OF THE GENUS *PARTHENOCISSUS* PLANCH.

Actuality. Species of the genus *Parthenocissus* Planch. are widely distributed as ornamental plants throughout the world, including in Ukraine, where they are common in forests, parks, botanical gardens and on homestead plots, actively growing and capturing new territories.

Considering the availability of raw materials (leaves, fruits, bark), its significant reserves in Ukraine, insufficient study of the chemical composition of biologically active substances (BAS) (in the literature there are only isolated data relating to some groups of BAS), as well as based on the data of our own phytochemical studies, the species *Parthenocissus* Planch. are promising for comprehensive pharmacognostic study and potential further medical application.

The objects of the study were three species of the genus, which are widely introduced in Ukraine: The Asian Japanese creeper *P. tricuspidata* (Sieb. et Zucc.) Planch. and the North American Virginia creeper *P. quinquefolia* (L.) Planch. and thicket creeper *P. inserta* (A. Kerner) Fritsch.

Anatomical studies of the petioles of these species are significant in investigating the species identity of closely related species of *Parthenocissus*, which are difficult to determine only by morphological features. They allow to reliably setting characteristic anatomical specific diagnostic features inherent to a certain species of the genus. Anatomical and histochemical studies of *Parthenocissus* petioles will be taken into account in the development of quality control methods (QCM) to determine diagnostic features of new promising medicinal plant raw materials based on species of the genus *Parthenocissus*.

The aim of the work is *Parthenocissus* species, which can be effectively used for species identification and determination of medicinal plant raw materials, as well as to conduct its histochemical study.

Material and methods. The material for the study are leaf petioles of *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia* and *P. inserta*, which were collected during the fruiting of plants in August – September 2024 from the collection plot “Climbing Plants” in the M.M. Gryshko National Botanical Garden of the NAS of Ukraine (Kyiv).

For microscopic analysis, cross-sections of petioles in their proximal, medial and distal parts were used, which were made by hand using a razor. The study was carried out under a light microscope SUNNY XSM-20 6 500; images were taken with a digital camera Sigeta MCMOS 5100 5.1 MP. Anatomical measurements and statistical processing were performed using Image J software. Histochemical reactions were performed for: lipophilic compounds – with Sudan III (Alfa Aesar); phenolic compounds – with ferric chloride 2% (Ukrchemgroup); lignified structures – with 1% solution of phloroglucinol in alcohol and HCl (phloroglucinol/HCl) (Merck); starch – with Lugol solution (Filisit-Diagnostics); mucus – with a solution of methylene blue in alcohol (1:5 000) (Filisit-Diagnostics).

Research results. For the petioles of three *Parthenocissus* species in their proximal, medial and distal parts, microscopic features and anatomometric indicators were determined, namely: the shape of the cross-section; the structure of the epiderma, cortex, fibro-vascular bundles and core, as well as the types, shape and localization of crystalline inclusions were investigated. Histochemical studies of the petioles were carried out to determine the presence and localization of lipids, starch, mucilage and phenolic compounds.

As a result of the research, it was found that the most important diagnostic features of the petioles of *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia*, *P. inserta*, which have high taxonomic value, are: the shape of the cross-sectional outline of the petiole; the presence or absence of trichomes; the nature of the location of the cortex collenchyma; the degree of development of sclerenchyma; the presence of additional bundles in the cortex; the nature of the location and degree of development of the inter-bundle lignified parenchyma. According to the results of histochemical reactions, waxy substances of the cuticular membrane were detected; lipophilic and/or essential oil secretory cavities in the phloem; lignified sclerenchyma fibers, xylem elements, inter-bundle parenchyma and parenchyma around the xylem; starch; phenolic compounds; mucilage localized in the mucilage-crystalline idioblasts.

Conclusion. Microscopic diagnostic features of the structure of petioles of three *Parthenocissus* species have been studied and established, which can be used as additional ones in determining closely related morphologically similar species of the genus, as well as in identifying medicinal plant raw materials. The obtained data can also be used for developing regulatory documentation for medicinal plant raw materials – leaves of the studied *Parthenocissus* species.

Key words: microscopic analysis, petiolar anatomy, Japanese creeper *Parthenocissus tricuspidata* (Sieb. et Zucc.) Planch., Virginia creeper *P. quinquefolia* (L.) Planch., thicket creeper *P. inserta* (A. Kerner) Fritsch.

Олена КОНОВАЛОВА

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (o.konovalova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6025-5230

SCOPUS: 6508198095; 57552970200

RESEARCHER: CAH-7409-2022

Ольга ЩЕРБАКОВА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей Національної академії наук України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01054; доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (o.shcherbakova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6601-6476

SCOPUS: 58250303800

Богдана ЯЩУК

асистент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (b.yashchuk@kmti.edu.ua)

ORCID: 0009-0007-6394-5326009-0007-6394-5326

SCOPUS: 58795018100

Марія КАЛІСТА

кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей Національної академії наук України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01054; доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (m.kalista@kmti.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2335-5184

SCOPUS: 57193743485

RESEARCHER: HNB-9659-2023

Катерина НОВОСАД

кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей Національної академії наук України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна; асистент кафедри біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03113 (novosad.kv@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6704-0336

Валерій НОВОСАД

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей Національної академії наук України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01054 (novosad-botan@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9719-8778

Віталій МАКОВСЬКИЙ

кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу ландшафтного будівництва, Національний ботанічний сад імені М.М. Гришка Національної академії наук України, вул. Садово-Ботанічна, 1, м. Київ, Україна, 01014 (vitaliimakovskyi10@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6137-9542

Бібліографічний опис статті: Коновалова О., Щербакова О., Ящук Б., Каліста М., Новосад К., Новосад В., Маковський В. (2025). Мікроскопічне та гістохімічне дослідження черешків видів роду *Parthenocissus* Planch. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 269–282, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-269>

МІКРОСКОПІЧНЕ ТА ГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧЕРЕШКІВ ВИДІВ РОДУ *PARTHENOCISSUS* PLANCH.

Актуальність. Види роду дівочий виноград *Parthenocissus* Planch. широко розповсюджені як декоративні рослини в усьому світі, зокрема в Україні, де вони поширені в лісах, парках, ботанічних садах і на присадибних ділянках, активно розростаються та захоплюють нові території.

Зважаючи на доступність сировини (листя, плоди, кора), її значні запаси в Україні, недостатню вивченість хімічного складу біологічно активних речовин (БАР) (у літературі існують лише окремі розрізнені дані, що стосуються деяких груп БАР), а також виходячи з даних власних фітохімічних досліджень, види *Parthenocissus* Planch. є перспективними для комплексного фармакогностичного вивчення та потенційного подальшого медичного застосування.

Об'єктами дослідження стали три види роду, які широко інтродуковані в Україні, а саме – азійський дівочий виноград тригострокінцевий *P. tricuspidata* (Sieb. et Zucc.) Planch., північноамериканські дівочий виноград п'ятилистий *P. quinquefolia* (L.) Planch., дівочий виноград прикріплений *P. inserta* (A. Kern.) Fritsch.

Анатомічні дослідження черешків зазначених видів є значущими для встановлення видової ідентичності близькоспоріднених видів *Parthenocissus*, які важко визначити лише за допомогою морфологічних ознак. Вони дозволяють достовірно встановити характерні анатомічні специфічні діагностичні ознаки, властиві кожному виду дівочого винограду. Анатомічні та гістохімічні дослідження черешків *Parthenocissus* будуть враховані під час розроблення МКЯ для встановлення діагностичних ознак нової перспективної лікарської рослинної сировини на основі видів роду дівочий виноград.

Мета дослідження – з'ясувати структурні відмінності в анатомії черешків різних видів *Parthenocissus*, які можна ефективно використовувати для видової ідентифікації та визначення лікарської рослинної сировини, а також провести її гістохімічне дослідження.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження були черешки листків *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia*, *P. inserta*, які зібрані під час плодоношення рослин в серпні – вересні 2024 року з колекційної ділянки «Виткі рослини» у Національному ботанічному саду імені М.М. Гришка Національної академії наук України (місто Київ).

Для мікроскопічного аналізу використовували поперечні зрізи черешків в їхній проксимальній, медіальній і дистальній частинах, які робили від руки, за допомогою бритви. Дослідження проводили під світловим мікроскопом “SUNNY XSM-20 6 500”; знімки зроблені цифровою камерою “Sigeta MCMOS 5100 5.1 MP”. Анатомічні вимірювання та статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення “Image J”. Були проведені гістохімічні реакції на: ліпофільні сполуки – із Суданом III (Sudan III) (Alfa Aesar); фенольні сполуки – із хлоридом заліза (III) 2% (ferric chloride 2%) (Ukrchemgroup); лігніфіковані структури – з 1% розчином флороглюцину у спирті та HCl (phloroglucinol/HCl) (Merck); крохмаль – з розчином Люголя (Lugol solution) (Філісін-діагностика); слиз – з розчином метиленового синього у спирті (1:5 000) (Філісін-діагностика).

Результати дослідження. Для черешків трьох видів *Parthenocissus* у їхніх проксимальній, медіальній і дистальній частинах з’ясовані мікроскопічні особливості й анатометричні показники, а саме: форма поперечного перерізу; будова епідерми, кори, волокнисто-провідних пучків і серцевини, а також досліджені типи, форма та локалізація кристалічних включень. Проведені гістохімічні дослідження черешків для з’ясування наявності та локалізації ліпідів, крохмалю, слизу та фенольних сполук.

У результаті досліджень встановлено, що найбільш вагомими діагностичними ознаками черешків *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia*, *P. inserta*, що мають високу таксономічну цінність, є: форма обрисів поперечного перерізу черешка; наявність чи відсутність трихом; характер розташування коленхіми кори; ступінь розвитку склеренхіми; наявність додаткових пучків у корі; характер розташування та ступінь розвитку міжпучкової лігніфікованої паренхіми. За результатами гістохімічних реакцій виявлені воскоподібні речовини кутикулярної мембрани; ліпофільні чи/та ефіроолійні вмістича у складі флоєми; лігніфіковані склеренхімні волокна, елементи ксилеми, міжпучкова паренхіма та паренхіма навколо ксилеми; крохмаль; фенольні сполуки; слиз, що локалізований у слизово-кристалічних ідіобластах.

Висновок. Вивчені та встановлені мікроскопічні діагностичні ознаки будови черешків трьох видів *Parthenocissus*, які можна використовувати як додаткові під час визначення близькосторідних морфологічно подібних видів роду, а також в ідентифікації лікарської рослинної сировини. Отримані дані також можуть бути використані для розроблення нормативної документації на лікарську рослинну сировину – листя досліджених видів *Parthenocissus*.

Ключові слова: мікроскопічний аналіз, петіолярна анатомія, дівочий виноград тригострокінцевий *Parthenocissus tricuspidata* (Sieb. et Zucc.) Planch., дівочий виноград п’ятилистяний *P. quinquefolia* (L.) Planch., дівочий виноград прикріплений *P. inserta* (A. Kern.) Fritsch.

Introduction. Actuality. According to phylogenetic studies, five tribes are distinguished in the family Vitaceae Juss., corresponding to five main clades: Ampelopsidae J. Wen et Z. L. Nie, Cisseae Rchb., Cayratieae J. Wen et L.M. Lu, Parthenocisseae J. Wen et Z. D. Chen, Viteae Dumort.; the tribe Parthenocisseae includes two genera: *Parthenocissus* Planch. (in different sources from 12 to 15 species) and *Yua* C. L. Li (2 species) (Ren et al., 2011; Wen et al., 2018). The tribe Parthenocisseae unites vines that climb with the help of tendrils; tendrils 2– or 3–12-branched, with or without sticky discs; leaves are usually palmately compound, sometimes simple, without domatia (Wen et al., 2018).

Species of the genus *Yua* are distributed in China, Vietnam, Nepal and North India; the genus was separated from *Parthenocissus* on the basis of two-branched tendrils without adhesive discs at the tip and an inflorescence in the form of a compact compound cyme with a few dichasia opposite to leaves (Li, 1998; Wen et al., 2018).

The genus *Parthenocissus* is disjunctively distributed in the temperate zone of the Northern Hemisphere between Asia and North America; most species originate from Temperate Asia (including *P. tricuspidata* (Sieb. et Zucc.) Planch. and *P. henryana* (Hemsl.) Graebn. ex Diels et Gilg, introduced in Ukraine), and only three from North America: *P. quinquefolia* (L.) Planch., *P. inserta* (A. Kern.) Fritsch (syn. *P. vitaceae* (Knerr) A. Hitchc.)

(both species introduced in Ukraine) and *P. heptaphylla* (Planch.) Britton (Gerrath et al., 2015; Wen et al., 2018).

Representatives of the genus *Parthenocissus* are primarily of great decorative importance, due to their rapid growth they are often used for landscaping facades of buildings, fences and slopes, as well as for protecting soils from erosion; their plantings in urban areas also provide significant dust absorption, reduce air pollution and improve its quality. For this purpose, mainly three species of *Parthenocissus* (as well as their forms and cultivars) are widely grown in Ukraine: Japanese creeper *P. tricuspidata*, Virginia creeper *P. quinquefolia*, thicket creeper *P. inserta*; other species – Chinese Virginia creeper *P. henryana* is given only for Crimea (Vakhnovska et al., 2004; Gotsiy et al., 2023).

In Ukraine, *P. tricuspidata* occurs only in culture; *P. quinquefolia* and *P. inserta* belong to anthropophytes – adventitious species that spread in anthropogenic ecosystems; by the degree of naturalization, *P. quinquefolia* is a colonophyte (capable of forming primary populations or colonies and spreads through diaspores in anthropogenic ecotopes); *P. inserta* is an agro-epicophyte (stable in anthropogenic ecosystems and capable of taking root in disturbed natural coenoses) (Fedoronchuk et al., 2020).

Species of the genus *Parthenocissus* are of interest for pharmacognostic studies, since a wide range of BAS of different groups, such as saponins, polyphenolic compounds (flavonoids, anthraquinones, tannins),

cardiac glycosides, polysaccharides, organic acids, etc., have been found in their leaves, shoots, bark, and roots (Zhang, et al., 2016; Liang et al., 2018; Faisal et al., 2018). However, the literature data on the composition of BAS of species of the genus *Parthenocissus* are not systematic and are scattered. According to our previous studies, in the leaves, shoots, and fruits of *P. quinquefolia*, nine phenolic compounds were identified: rutin, quercetin, quercetin-3- β -glycoside, naringin, epicatechin, catechin, halocatechin, and epicatechin gallate (Konovalova et al., 2023b). In the course of further studies of various types of raw materials of *P. quinquefolia*, we determined the presence of a wide range of BAS of different chemical nature. In particular, the fatty acid composition of the leaves and shoots of Virginia creeper was studied by chromatography-mass spectrometry, the highest content among unsaturated fatty acids is oleic, linoleic, and laurooleic acids, among saturated ones – palmitic, behenic, and stearic acids (Konovalova et al., 2021c). Analysis of *P. quinquefolia* fruits by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS) showed the presence of free mono- and disaccharides, in particular, galacturonic acid, glucose, fructose, sucrose, mannose, galactose, fucose predominate (Konovalova et al., 2021a). Also, in the leaves and shoots of *P. quinquefolia*, the quantitative content of 19 amino acids was identified by GC-MS, 8 of which (valine, leucine, isoleucine, threonine, methionine, lysine, phenylalanine, tryptophan) are essential; and the composition of phytosterols, including β -sitosterol, urs-12-ene, stigmast-4-en-3-one, and cycloartenol-3-acetate, was investigated (Konovalova et al., 2022). For medical purposes, *Parthenocissus* species are used due to their antioxidant, tonic, expectorant, antirheumatic, antitussive, diuretic, and astringent properties (Faisal et al., 2018; King, Henson 2021).

Given the economic and ecological importance of *Parthenocissus*, along with the underdeveloped and controversial intrageneric taxonomy, contradictions in the interpretation of individual species, and difficult diagnosis using only morphological characters, especially of closely related North American species (Gerrath et al., 2015; Wen, et al., 2018; Gotsiy, 2023), further taxonomic and anatomical and morphological studies of the genus are promising.

Anatomical features are more stable in evolution than morphological ones; therefore, they are important for determining the relationships between species within the family, as well as individual genera and families. Elucidation of the anatomical features of *Parthenocissus* will provide important information for distinguishing closely related species, and will also allow determining diagnostic features of medicinal plant raw materials

for the further development of the corresponding quality control methods (QCM).

A promising method for diagnosis and confirmation of species specificity is petiolar anatomy. While the anatomical structure of the main plant organs – root, stem and leaves – is relatively constant and typical for dicotyledonous plants, the structure of the leaf petiole is characterized by a wide variety of diagnostic features (Konovalova et al., 2023a). Also, the anatomical structure of the petiole is quite stable within the genus, which is useful for determining the taxonomic position of controversial genera.

For the family Vitaceae, the structure of the petioles can also be used as an important diagnostic feature (Najmaddin, 2014). However, the anatomical features of *Parthenocissus* leaves and their petioles remain poorly understood (Najmaddin, 2014; Lubna et al., 2019; Filar-tiga et al., 2022; Makhynia, Yemelianova, 2023).

The most important diagnostic features of the structure of petioles are the shape of the cross-section, the presence and number of additional vascular bundles, the structure of the vascular system, the peculiarities of the location of the collenchyma, etc. The taxonomic significance is also shown and some general regularities of the structure of the vascular tissues of the phloem and xylem (mainly in the stem) of representatives of Vitaceae are highlighted (Metcalf, Chalk, 1950; Davis, Evert, 1970; Angeles, Leon-Gomez, 1997; Takhtajan, 2009).

The study of diagnostic features of the structure of leaf petioles of representatives of the genus *Parthenocissus* is of both theoretical interest for the purposes of systematics and practical interest – from the point of view of determining diagnostic features of medicinal plant raw materials for their further standardization and development of the QCM.

The aim of the study is to identify structural differences in the anatomy of petioles of different *Parthenocissus* species, which can be effectively used for species identification and determination of medicinal plant raw materials, to take into account the development of QCM for raw materials, and to conduct appropriate histochemical studies.

Materials and research methods. 1. Collection of plant material. Latin plant names are given by International Plant Names Index (IPNI) (<https://www.ipni.org/>). The studied species: *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia*, *P. inserta* cultivated in the collection plot “Climbing Plants” in the M.M. Gryshko National Botanical Garden of the NAS of Ukraine (Kyiv); the identification of species was carried out by V.V. Makovskiy, the curator of this plot.

Leaf samples of all studied species were collected during fruiting in August–September 2024. Mature, maximally developed leaves were selected from the middle

part of the annual growth of shoots. For each species, five to ten leaves were collected from no less than five fruiting shoots. For anatomical studies, petioles of selected leaves were used, which were fixed in 70% alcohol.

2. Microscopic studies. For microscopic analysis, cross-sections of petioles at their basal, middle and apical parts were used, which were made by hand using a razor. Sections were stained using 0,1% aqueous safranin solution (Filisit-Diagnostics) for 1 min, washed with 70% ethanol, then stained with 1% aqueous Astra Blue solution (Morphisto) for 2 min and washed with distilled water (Kraus et al., 1998).

To study the epidermis of petioles, segments up to 1–2 cm long were cut from their middle part, which were boiled in a mixture of 50% lactic acid and 30% nitric acid; after lightening, the segments of the petioles were washed with water. Then a few leaves were boiled in 70% lactic acid and 30% nitric acid till the leaves become transparent. After maceration, the epidermis was separated with a needle and stained using a 1% aqueous solution of Astra Blue for 2 min and washed with distilled water. In the epidermis samples of the petioles prepared in this way, the shape and size of the cells were examined using a light microscope, and the presence of stomata and pubescence were noted.

The study was conducted using a SUNNY XSM-20 6 500 light microscope; images were taken with a Sigeta MCMOS 5100 5,1 MP digital camera.

Anatomical measurements and statistical processing were performed using Image J software (NIH, Wayne Rasband; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>); arithmetic mean (M) and standard deviation ($\pm$ SD) were calculated, the number of observations was 25–50 for each quantitative trait.

3. Histochemical studies. Histochemical reactions were performed on: lipophilic compounds – with Sudan III (Alfa Aesar); phenolic compounds – with ferric chloride 2% (Ukrchemgroup); lignified structures – with 1% solution of phloroglucinol in alcohol and HCl (phloroglucinol/HCl) (Merck); starch – with Lugol solution (Filisit-Diagnostics); mucilage – with a solution of methylene blue in alcohol (1:5 000) (Filisit-Diagnostics) (Solodovnychenko et al., 2014).

Research results and their discussion. 1. The outline shape of petiole cross-section.

The shape of the petiole cross-sections in the genus *Parthenocissus* has taxonomic significance (Najmaddin, 2014).

Середні значення розраховували для 25–50 спостережень для кожної кількісної ознаки. Cross-sections of petioles of the studied *Parthenocissus* species are shown in fig. 1. The study showed that the shape of the

Table

Anatomometric parameters of *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia* and *P. inserta* petioles

Parameters		Proximal part of petiole			Medial part of petiole			Distal part of petiole		
		<i>P. tricuspidata</i>	<i>P. quinquefolia</i>	<i>P. inserta</i>	<i>P. tricuspidata</i>	<i>P. quinquefolia</i>	<i>P. inserta</i>	<i>P. tricuspidata</i>	<i>P. quinquefolia</i>	<i>P. inserta</i>
Epidermal cells	height without cuticle, μ m	8.10 $\pm$ 1.17 5.44–11.06	16.50 $\pm$ 7.60 8.70–28.97	12.23 $\pm$ 1.94 7.95–16.25	10.33 $\pm$ 2.01 7.03–13.19	15.96 $\pm$ 5.46 7.11–24.84	12.22 $\pm$ 1.50 7.05–15.83	11.47 $\pm$ 2.14 7.77–15.65	15.68 $\pm$ 3.74 8.05–25.33	12.35 $\pm$ 1.29 7.70–16.87
	width, μ m	11.85 $\pm$ 3.31 7.05–18.45	29.65 $\pm$ 3.53 24.61–39.86	18.54 $\pm$ 3.13 13.59–28.61	17.17 $\pm$ 3.81 10.83–24.26	24.68 $\pm$ 3.80 18.52–33.74	17.88 $\pm$ 3.38 9.17–24.75	16.14 $\pm$ 3.35 11.31–22.70	20.92 $\pm$ 3.56 12.87–24.84	17.85 $\pm$ 3.43 10.80–24.73
The thickness of the outer cell wall of the epidermis with the cuticle, μ m		4.36 $\pm$ 1.04 3.82–5.31	8.57 $\pm$ 1.05 6.02–11.91	8.49 $\pm$ 0.90 5.86–9.801	4.32 $\pm$ 0.72 3.64–6.13	8.43 $\pm$ 1.14 6.11–11.39	8.10 $\pm$ 1.01 4.82–8.67	3.90 $\pm$ 1.07 3.44–6.42	8.58 $\pm$ 1.11 6.11–11.63	11.88 $\pm$ 1.62 8.99–15.87
The thickness of the outer cell wall of the epidermis with the cuticle, μ m	on the adaxial side	1279.63 $\pm$ 201.67 787.44–1462.76	744.35 $\pm$ 114.38 563.11–1012.48	675.42 $\pm$ 60.42 569.01–818.48	1134.07 $\pm$ 230.01 770.04–1390.25	519.35 $\pm$ 94.99 159.71–673.53	435.47 $\pm$ 74.02 194.05–570.20	1069.88 $\pm$ 141.80 846.50–1225.55	529.72 $\pm$ 90.80 390.88–674.80	555.43 $\pm$ 117.69 402.26–818.08
	on the abaxial side	723.01 $\pm$ 88.54 568.18–889.46	618.87 $\pm$ 106.34 469.91–846.64	558.75 $\pm$ 63.13 467.66–693.24	590.51 $\pm$ 136.22 331.70–896.91	461.65 $\pm$ 77.50 151.45–574.19	391.55 $\pm$ 68.61 194.58–497.48	519.47 $\pm$ 82.54 170.42–662.32	404.71 $\pm$ 86.61 289.82–562.65	487.38 $\pm$ 76.54 265.67–693.74
The thickness of the cortex collenchyma layer, μ m		273.63 $\pm$ 92.33 143.66–438.55	399.70 $\pm$ 53.18 295.33–507.96	257.81 $\pm$ 56.98 156.88–406.76	173.14 $\pm$ 28.60 83.89–236.48	196.82 $\pm$ 44.13 109.58–326.73	176.28 $\pm$ 57.50 95.14–336.89	155.57 $\pm$ 23.91 80.05–268.78	184.72 $\pm$ 39.09 83.43–279.917	156.00 $\pm$ 26.27 83.12–223.24
Collenchyma cell wall thickness, μ m		9.91 $\pm$ 2.20 5.39–15.69	12.31 $\pm$ 3.29 7.55–21.06	9.19 $\pm$ 1.35 4.80–9.92	9.56 $\pm$ 1.32 4.71–15.37	9.20 $\pm$ 2.05 5.69–14.05	9.30 $\pm$ 2.03 4.49–15.59	9.67 $\pm$ 1.73 6.78–13.92	9.06 $\pm$ 1.74 5.61–14.16	10.94 $\pm$ 1.78 4.98–16.21
Diameter of collenchyma cells, μ m		21.70 $\pm$ 5.48 9.93–33.92	41.90 $\pm$ 7.69 20.96–53.73	19.92 $\pm$ 3.81 13.80–25.69	19.78 $\pm$ 5.87 9.76–31.29	24.27 $\pm$ 5.81 13.03–35.82	13.55 $\pm$ 2.06 8.99–18.05	17.85 $\pm$ 5.41 8.44 $\pm$ 31.60	21.51 $\pm$ 4.40 10.44–32.48	13.36 $\pm$ 3.62 10.24–17.27
Diameter of cortex parenchymal cells, μ m		83.06 $\pm$ 20.17 29.05–117.64	65.41 $\pm$ 17.87 34.87–119.15	51.79 $\pm$ 14.59 28.49–106.48	75.67 $\pm$ 20.53 33.42–136.48	47.27 $\pm$ 13.74 16.21–77.18	45.72 $\pm$ 5.94 25.51–89.12	79.98 $\pm$ 22.62 28.96–120.07	42.82 $\pm$ 9.98 15.59–70.49	42.96 $\pm$ 13.04 25.68–80.90
The thickness of the sclerenchyma sheath, μ m		37.88 $\pm$ 13.05 21.03–63.94	-	-	57.71 $\pm$ 18.17 32.54–87.15	44.24 $\pm$ 9.64 22.93–62.53	48.86 $\pm$ 12.81 27.59–86.15	51.32 $\pm$ 16.12 22.45–69.16	35.81 $\pm$ 8.83 19.00–52.80	33.97 $\pm$ 9.94 10.30–52.03
Diameter of sclerenchymal fibers, μ m		15.51 $\pm$ 4.67 7.28–30.36	-	-	25.94 $\pm$ 4.93 16.11–38.26	20.71 $\pm$ 4.33 13.03–28.52	9.04 $\pm$ 1.96 4.65–12.37	23.43 $\pm$ 5.26 13.78–35.36	18.22 $\pm$ 3.43 9.94–25.62	8.71 $\pm$ 3.19 4.38–16.68
The thickness of the walls of sclerenchyma sheath cells, μ m		3.41 $\pm$ 0.85 2.09–5.66	-	-	3.84 $\pm$ 0.80 2.04–5.96	5.58 $\pm$ 1.07 3.98–7.48	4.10 $\pm$ 0.65 2.74–5.51	3.75 $\pm$ 0.83 2.07–5.67	5.17 $\pm$ 1.05 2.81–6.74	4.33 $\pm$ 1.20 2.10–6.73
Phloem thickness, μ m		102.53 $\pm$ 29.65 50.75–197.65	179.30 $\pm$ 33.19 111.13–233.16	171.49 $\pm$ 42.20 80.09–247.67	104.68 $\pm$ 26.14 46.59–162.40	115.72 $\pm$ 31.06 42.16–195.37	80.41 $\pm$ 13.42 50.91–103.66	89.08 $\pm$ 25.46 51.72–147.91	129.32 $\pm$ 38.91 55.79–220.79	124.47 $\pm$ 37.19 60.94–205.70
Xylem thickness, μ m		289.08 $\pm$ 85.81 125.32–414.40	224.21 $\pm$ 37.24 74.52–264.45	196.56 $\pm$ 36.26 99.81–253.43	265.04 $\pm$ 66.59 105.76–374.29	211.73 $\pm$ 48.79 107.26–306.51	157.10 $\pm$ 32.66 80.78–233.23	195.17 $\pm$ 48.29 97.87–306.49	190.92 $\pm$ 50.82 89.19–281.56	146.09 $\pm$ 30.24 79.21–223.15
Vessel diameter, μ m		31.63 $\pm$ 4.80 21.02–41.50	34.84 $\pm$ 10.26 15.16–53.63	27.33 $\pm$ 5.29 16.44–35.89	30.61 $\pm$ 9.51 16.37–47.03	35.00 $\pm$ 8.48 20.98–53.05	30.37 $\pm$ 7.81 12.76–45.85	29.27 $\pm$ 6.85 11.18–41.05	30.68 $\pm$ 6.20 17.82–46.94	27.95 $\pm$ 6.54 12.09–42.24
Diameter of pith parenchymal cells, μ m		128.04 $\pm$ 34.89 51.68–220.46	134.89 $\pm$ 39.55 56.80–224.16	83.87 $\pm$ 24.28 40.46–150.53	117.69 $\pm$ 22.73 47.59–215.89	94.07 $\pm$ 19.37 38.76–131.31	60.72 $\pm$ 8.56 46.19–83.48	100.27 $\pm$ 37.49 38.6–205.23	92.12 $\pm$ 14.23 27.85–115.11	56.66 $\pm$ 14.21 38.23–105.72

Note. Average values were calculated for 25–50 observations for each quantitative feature..

petiole cross-sections in the proximal, medial, and distal parts varies in different species.

In the cross-section, the proximal (basal) part of the petiole of *P. tricuspidata* is oval; in *P. quinquefolia* it is cordate; in *P. inserta* it is more or less circular; on the adaxial side in *P. quinquefolia* it is almost flat, in *P. tricuspidata* and *P. inserta* it is convex (fig. 1.1.A – 1.1.C). The dimensions of the petioles in the proximal part in *P. tricuspidata* are larger in the dorsoventral direction (in height) (HxW) ($4\ 668,96 \pm 244,18 \times 3\ 972,3 \pm 259,15$); in *P. quinquefolia* it is, on the contrary, larger in the tangential direction (in width) ($4\ 936,22 \pm 282,07 \times 5\ 255,21 \pm 298,17$); in *P. inserta* – approximately the same in height and width ($3\ 871,94 \pm 232,36 \times 3\ 702,04 \pm 252,18$).

The medial (middle) part of *P. tricuspidata* petiole in cross-section remains oval and compressed in the tangential direction ($3\ 726,32 \pm 298,22 \times 2\ 947,04 \pm 223,64$), with a U-shaped notch on the adaxial side ($3\ 726,32 \pm 298,22 \times 2\ 947,04 \pm 223,64$) (fig. 1.2.A); in *P. quinquefolia* it becomes more rounded ($3\ 498,36 \pm 251,37 \times 3\ 665,73 \pm 270,44$), with a V-shaped protrusion on the adaxial side (fig. 1.2.B); in *P. inserta* – oval, somewhat elongated in the dorsoventral direction ($2\ 638,33 \pm 199,55 \times 2\ 455,95 \pm 172,38$), with a small U-shaped notch on the adaxial side (fig. 1.2.C). Rib traces become noticeable in the form of small rounded protrusions, which are most pronounced in *P. quinquefolia* (fig. 3.3.B, 3.4), least pronounced in *P. inserta*.

In the distal (apical) part, the cross-sections of the petioles of all species approach rounded in shape; in *P. tricuspidata* and *P. inserta* it is with a U-shaped notch on the adaxial side (fig. 1.3.A, 1.3.C), and in *P. quinquefolia* a V-shaped protrusion remains (fig. 1.3.B); the lateral ribs are most pronounced in *P. quinquefolia*, in *P. tricuspidata* and *P. inserta* they are almost invisible (fig. 1.3.A – 1.3.C). The cross-sections of the petioles have a slightly greater height than width in *P. tricuspidata* ($3\ 213,56 \pm 222,63 \times 3\ 197,08 \pm 297,23$) and in *P. inserta* ($2\ 571,07 \pm 195,61 \times 2\ 411,17 \pm 185,28$); in *P. quinquefolia*, on the contrary, the width is slightly greater than the height ($3\ 180,65 \pm 294,33 \times 3\ 345,53 \pm 263,17$).

On microscope slides with the surface view of the petioles, the epiderma of *P. inserta* and *P. quinquefolia* consists of cells of predominantly quadrate, less often triangular or irregular shape; in *P. tricuspidata*, the cells are predominantly rectangular, and quadrate or irregular ones are also found; the anticlinal walls of the cells of all species are more or less straight (fig. 2.1.A, 3.1.A, 4.1.A). In terms of size (HxW), the epidermal cells are the largest in *P. quinquefolia*, the smallest in *P. tricuspidata*, and intermediate in size in *P. inserta*. On the

surface of the *P. tricuspidata* petiole, simple unicellular trichomes (fig. 2.4), which are characteristic of Vitaceae (Metcalf, Chalk, 1950), are occasionally found; all species also occasionally have stomata surrounded by four to five subsidiary cells and lenticels (fig. 2.1.A, 2.3).

2. Epiderma.

In cross-section, epidermal cells are round or oval in shape, with thickened membranes; the outer cell walls are covered with a cuticular membrane (fig. 5.2.A, 5.2.B), which in *P. inserta* has prominent papillae (fig. 4.2, 4.5, 5.2.C). The cuticular membrane is the thinnest in *P. tricuspidata* ($1,52 \pm 0,45$ (0,89–2,85)), thicker in *P. quinquefolia* ($3,709 \pm 0,74$ (2,23–5,10)) and *P. inserta* ($2,64 \pm 0,58$ (2,10–5,91)).

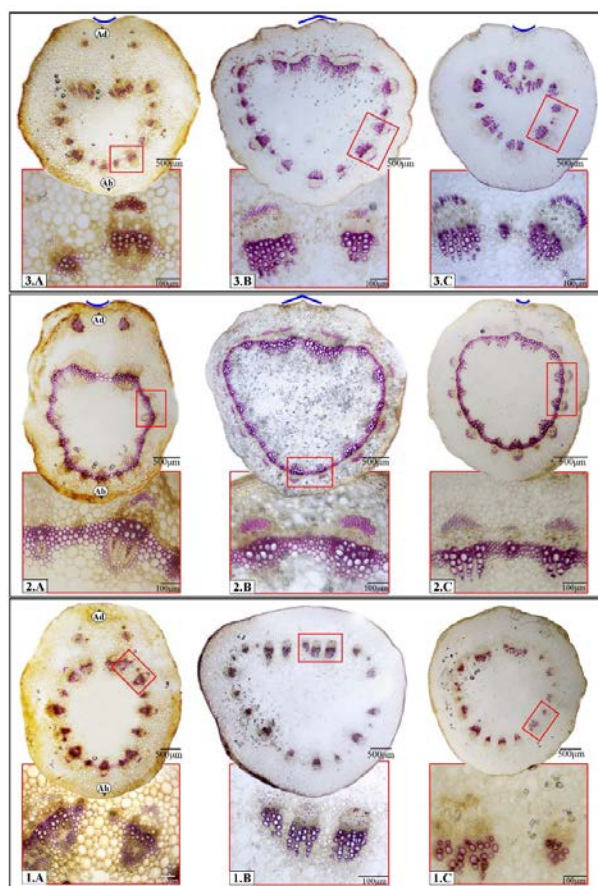


Fig. 1. Anatomical structure of the petiole of A. *Parthenocissus tricuspidata*, B. *P. quinquefolia*, C. *P. inserta*.

Cross-section: 1. Proximal (basal), 2. Medial (middle), 3. Distal (apical). Staining Phloroglucinol/HCl. Ad – adaxial side, Ab – abaxial side

3. Cortex.

The cortex in all species is most developed on the adaxial side, especially in the petioles of *P. tricuspidata*; it consists of collenchyma and cortex parenchyma. The collenchyma is adjacent to the epiderma in *P. tricuspidata*.

idata (fig. 2.2), or separated by a single-layered hypodermis in *P. quinquefolia* and *P. inserta* (fig. 3.2, 4.2). The collenchyma ring in *P. tricuspidata* is continuous in all parts of the petiole (fig. 1.3); in *P. quinquefolia* and *P. inserta* in the proximal part of the petiole the collenchyma is continuous, and in the medial and distal parts it is located in small isolated islands in the ribs of the petiole and is interrupted by chlorenchyma (fig. 3.3.B, 4.3.B, 4.5). Collenchyma with 4–6-angular cells, the membranes of which are thickened at the corners, is more developed in the proximal part of the petioles, where it reaches the greatest thickness in *P. quinquefolia* (fig. 3.3.B, 3.4, 3.5). The thickness of the collenchyma cell walls does not differ significantly in different species; their sizes are the largest in *P. quinquefolia*, the smallest in *P. inserta*. In the collenchyma of all species, cells with druses and raphides occur (fig. 2.6, 4.2).

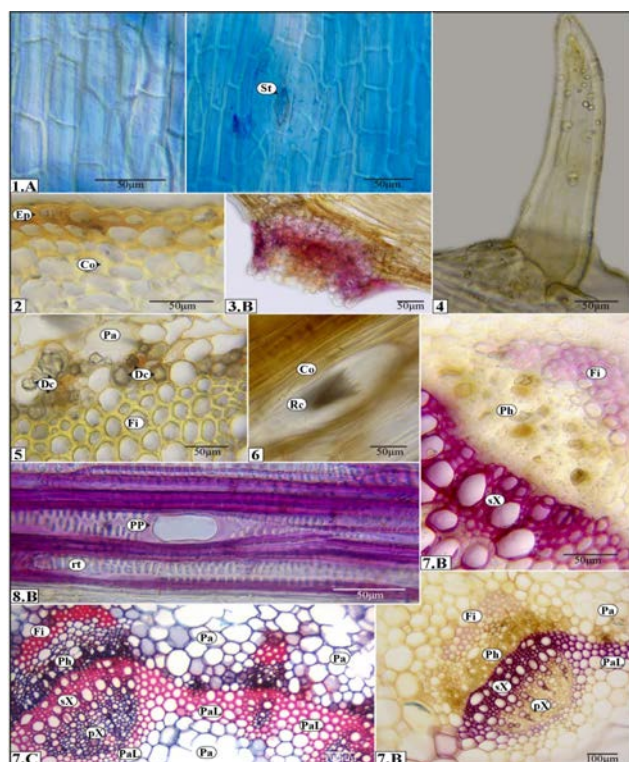


Fig. 2. Anatomical structure of the petiole of *Parthenocissus tricuspidata* (medial part)

Staining: A. Astra Blue; B. Phloroglucinol/HCl; C. Safranin/Astra Blue.

1. Epiderma (in surface view); 2. Epiderma and collenchyma in cross-section; 3. Lenticels; 4. Simple unicellular trichomes; 5. Druses in the cortex parenchyma; 6. Raphides in the collenchyma; 7. Fibro-vascular bundles; 8. Xylem elements.

St – stomata, Ep – epiderma, Co – collenchyma, Pa – parenchyma; PaL – lignified parenchyma; Fi – bundle-sheath of sclerenchyma fibres, Ph – phloem, sX – secondary xylem, pX – primary xylem, PP – perforation plates, Ra – raphide crystals, Dc – druse crystals: type of lignification of the cell wall of xylem elements: rt – reticulate

The cortex parenchyma, which is located inward from the collenchyma, is of the same type in the studied species; it is the most developed on the adaxial side, and consists of large thin-walled cells, which are round in cross-section and rectangular in tangential sections. The size of the cortex parenchyma cells is the largest in *P. tricuspidata*; in *P. quinquefolia* and *P. inserta* they do not differ significantly. Cells with druses and raphides are often found in the cortex parenchyma (fig. 2.5, 4.4).

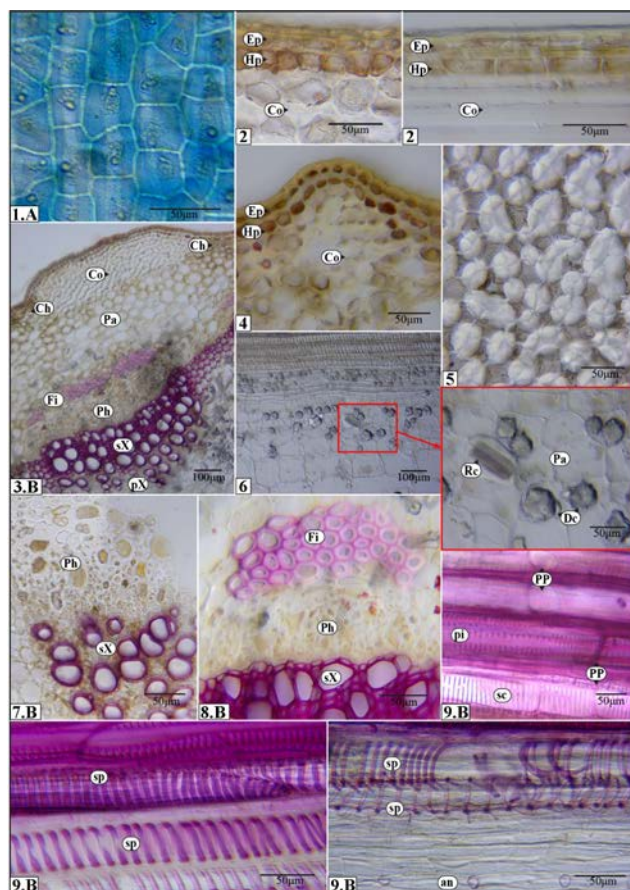


Fig. 3. Anatomical structure of the petiole of *Parthenocissus quinquefolia* (medial part)

Staining: A. Astra Blue; B. Phloroglucinol/HCl. 1. Epiderma (in surface view); 2. Epiderma and collenchyma cross and tangential sections; 3. Cortex and vascular bundles; 4. Ribs; 5. Collenchyma; 6. Druses and raphides in the pith; 7. Fibro-vascular in the proximal part; 8. Fibro-vascular bundles in the medial part of the petioles; 9. Xylem elements.

Hp – hypoderma, Ch – chlorenchyma; types of lignification of the cell wall of xylem elements: an – annular, sp – spiral, sc – scaliforme, pi – pitted, the other components of the legend are same as in fig. 2

4. Fibro-vascular bundle.

The structural features of vascular bundles are of taxonomic importance, especially their number and structure of the xylem (Coutinho et al., 2016). Accord-

ing to literature data, the xylem of Vitaceae, in particular *Parthenocissus*, is characterized by large vessels (30–50 μm); perforation plates simple; tyloses; fibers occur in narrow bands or patches separated by more abundant thin-walled parenchyma; fibers non-septate, very thick-walled, very long; vasicentric tracheids with scalariform thickening and sometimes with delicate spiral thickening; raphides in parenchyma and rays (Metcalf, Chalk, 1950). Vitaceae are also characterized by a petiole with a complete cylinder of vascular tissue, or with a ring of vascular bundles connected by parenchyma or by more or less lignified fibers; or vascular bundles are isolated (Takhtajan, 2009). It has been shown that the petioles of representatives of Vitaceae are characterized by secondary xylem.

Diagnostic features of the structure of the vascular system of *Parthenocissus* are: the number of central (main) conductive bundles (ranging from 10 to 30 or more); the degree of their isolation (completely isolated from each other, or forming a closed false ring, or a false ring open in the adaxial part); the presence of peripheral additional vascular bundles.

Common features of the structure of the vascular system of the studied species are the isolation of the central vascular bundles regardless of the location of the cross-section of the petiole. The vascular bundles are of different sizes (larger and smaller bundles alternate), they are clearly separated from each other and are not densely located (fig. 1, 2.7.C, 3.3.B, 4.7.B). The xylem and phloem are located collaterally, their structure is the same type.

The phloem reaches its maximum thickness in the proximal and distal parts of the petioles of *P. quinquefolia* and *P. inserta*, where the sclerenchyma fibers above the phloem do not develop or develop weakly (fig. 1, 3.7.B, 4.6.B). The strengthening function in such bundles is performed by peripheral collenchymatous parenchymal cells of the primary phloem (fiber rudiments), which do not stain or stain weakly with phloroglucinol/HCl (fig.). The deposition of callose in the protophloem is accompanied by the death of sieve elements, companion cells and partial destruction of their common walls (Davis, Evert, 1970).

In the medial and optionally distal parts of the petioles of *P. quinquefolia* and *P. inserta*, as well as in all parts of the petiole of *P. tricuspidata*, sclerenchyma fibers (pericyclic fibers or protophloem fibers) are located on the periphery of the primary phloem (fig. 1, 2.7.B, 2.7.C, 3.8.B, 4.7.B). In all species, the sclerenchyma caps above the primary phloem is bean-shaped, consisting of 3 to 7 layers of weakly lignified fibers. The thickness of the sclerenchyma sheath and the diameter of its fibers are somewhat higher in *P. tricuspidata*, and their walls are thicker in *P. quinquefolia* and *P. inserta*.

The presence or absence, as well as the nature of “pericycle” sclerenchyma has taxonomic value (Metcalf, Chalk, 1950). Also, weak development or absence of sclerenchyma is a characteristic feature of long, flexible stems of climbing plants.

In the vascular bundles of the studied species, primary and secondary xylem are found (fig. 1, 2.7.B, 2.7.C, 3.3.B, 4.7.B). In the primary xylem (protoxylem and metaxylem), the vascular elements have annular (in rings), spiral or scalariform lignification of the secondary cell walls (fig. 3.9.B, 4.8.B). In the protoxylem closer to the pith, the vascular elements are destroyed and obliterated by the surrounding parenchymal cells. The parenchyma of the primary xylem is not lignified, the fibers are not visible (fig. 3.9.B, 4.8.B). Secondary xylem consists of vessels, tracheids, libriform fibers and parenchyma cells. All elements of the secondary xylem are lignified, stained with phloroglucin and safranin (fig. 2.7.B, 2.7.C, 4.8.B). The vessels of the secondary xylem are wider, by the nature of the thickenings porous pitted or reticulate (fig. 2.8.B, 3.9.B). The libriform fibers are non-septate, pitted, elongated and thickened (fig. 4.8.B). Also, around the vascular bundles from the side of the cortex and pith, crystalline sheath of parenchymal cells are formed containing druses and raphids (fig. 2.5, 3.6).

Differences in the structure of the vascular system of the petiole depend on the species studied and the location of the cross-section. The number of vascular bundles in the proximal and medial parts of the petioles is the smallest in *P. tricuspidata* 14–21, somewhat larger in *P. inserta* 15–22 and *P. quinquefolia* 17–23; in the distal part the number of vascular bundles is somewhat reduced in all species due to the fusion of 2–3 bundles in the adaxial part of the petioles (fig. 1). The diameter of the vessels and the thickness of the xylem are the largest in the high climbing lianas *P. tricuspidata* and *P. quinquefolia* and have slightly smaller values in *P. inserta*.

An important diagnostic feature of the vascular system of *P. tricuspidata* petioles is the additional bundles located in their adaxial part, as well as the presence of a false ring in which individual vascular bundles are connected by layers of lignified interfascicular parenchyma. These features are preserved in all parts of the *P. tricuspidata* petiole (fig. 1). Also, only in petioles of *P. tricuspidata* have a layer of lignified parenchyma forms a sheath of bundle around the xylem (fig. 2.7.C, 2.7.B). Petioles of *P. inserta* and *P. quinquefolia* do not have additional adaxial vascular bundles; also in both species, interfascicular lignified parenchyma is noted on cross-sections only in the medial and optionally in the distal parts of the petioles and is completely absent in the proximal parts (fig. 1, 3.3.B, 4.7.B). On cross-sections in the medial part of the petioles of all species, the false ring of vascular bundles is closed (fig. 1).

In Vitaceae, the recognized primitive type of the structure of the vascular system is a closed true ring of vascular bundles formed by their fusion; the intermediate type is a false ring; and the most evolutionarily advanced type is discrete bundles. According to this characteristic, the studied *Parthenocissus* species have an intermediate type of the structure of the vascular system.

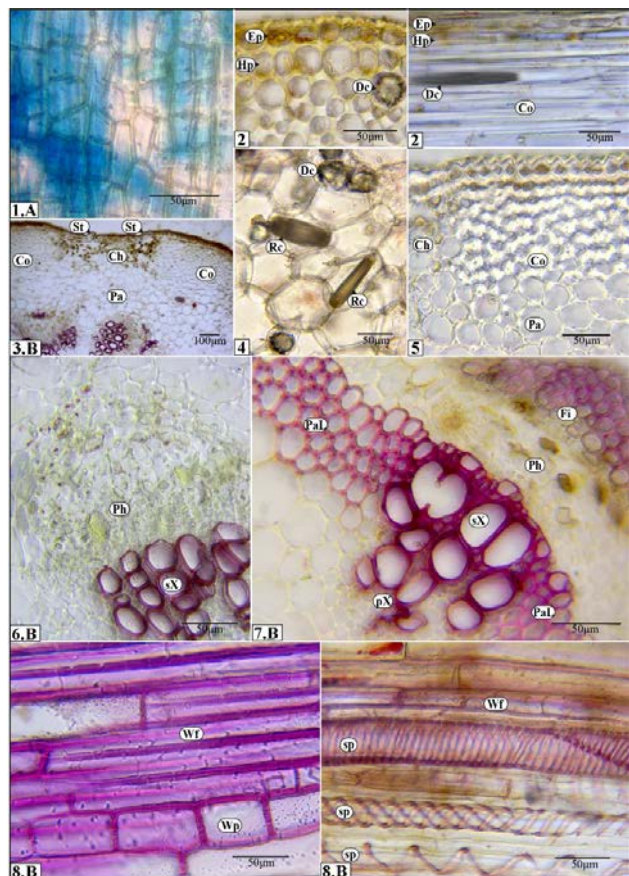


Fig. 4. Anatomical structure of the petiole of *Parthenocissus inserta* (medial part)

Staining: A. Astra Blue; B. Phloroglucinol/HCl. 1. Epiderma (in surface view); 2. Epiderma and collenchyma cross and tangential sections; 3. Cortex and vascular bundles; 4. Cortex parenchyma; 5. Collenchyma; 6. Fibro-vascular in the proximal part of the petiole; 7. Fibro-vascular bundles in the medial part of the petioles; 8. Xylem elements.

Wf – wood fiber, Wp – wood parenchyma, the other components of the legend are same as in fig. 2, 3

5. Pith.

The pith does not differ significantly in structure in the studied species and is of the same type in different parts of the petiole. It consists of thin-walled large parenchyma cells, between which intercellular spaces occur; on the periphery of the pith the cells are smaller. The largest diameter of the pith cells is reached in the petioles of *P. tricuspidata* and *P. quinquefolia*, the small-

est in *P. inserta*. In the parenchyma there are cells with druses and raphids, especially in cells adjacent to vascular bundles and interfascicular rays (fig. 3.6).

6. Crystalline inclusions.

Vitaceae is characterized by the presence of druses, as well as needle-like crystals – single styloids and clustered raphides, which are contained in mucilage idioblasts (Metcalf, Chalk, 1950). Prismatic single crystals are indicated for old tissues of *P. tricuspidata* (Calmes, Carles, 1970). It is noted in the literature that the juice of *P. quinquefolia*, due to the high content of oxalate crystals, can cause skin irritation and allergic reactions (King, Henson, 2021).

Crystalline inclusions, which occur as intravacuolar deposits, play an important role in the deposition of excess calcium and the regulation of its homeostasis, protection against herbivores, detoxification of heavy metals and as a source of CO₂ during photosynthesis (Paiva, 2019). Raphids are considered to be reserve substances that dissolve when needed, remobilizing the bound calcium used for plant growth and development; druses are the end product of metabolism and are partially excreted with fallen leaves (Calmes, Carles, 1970; Nakata, 2012).

The mucilage that accumulates in mucilage and crystalline idioblasts is important for water retention in plants (Angeles, Leon-Gomez, 1997).

For the studied species, no specific features in the type, shape, or localization of crystalline inclusions in the petiole were found, although the literature indicates that the signs of the presence or absence of crystals, their types, and chemical composition have taxonomic value (Nakata, 2012; Najmaddin 2014). Raphids, unlike druses, have more limited distribution and, therefore, are of greater taxonomic interest (Metcalf, Chalk, 1950).

In the studied species, raphides and druses are observed in the pith and cortex parenchyma closer to the vascular bundles, in the interfascicular parenchyma and collenchyma; less often, druses occur in the parenchyma of the phloem and protoxylem, in the collenchymatous parenchymal cells of the protophloem. The sizes of druses in the studied species do not differ significantly and on average are $30,78 \pm 8,09$ (8,57–65,00). Raphides also do not differ significantly in size in investigated species; their average dimensional indicators: length – $64,68 \pm 3,80$ (40,37–122,01), width – $30,05 \pm 9,20$ (16,40–52,26); The width of the cells of the mucilage and crystalline idioblasts is $60,82 \pm 7,20$ (46,46–73,98), their length is $85,36 \pm 11,97$ (51,41–136,47).

7. Results of histochemical studies.

In the histochemical reaction with phloroglucin/HCl, lignified caps of sclerenchyma fibers above the protophloem, elements of the primary and secondary xylem, interbundle parenchyma and parenchyma around the xylem acquired a raspberry-red color

(Fig. 1, 2.7.B, 3.8.B, 4.7.B). In all cross-sections, the collenchyma of the primary cortex, as well as the collenchymatous parenchyma of the protophloem only in the proximal and optionally in the distal part of the petioles of *P. inserta* and *P. quinquefolia*, did not show lignification in the reaction with phloroglucin/HCl (Fig. 3.7.B, 4.6.B).

Amyloplasts were detected by reaction with Lugol's solution in the parenchyma between the vascular bundles, in the xylem parenchyma, in the epiderma and hypoderma, in the cortex parenchyma around the vascular bundles, and in individual cells of the primary cortex parenchyma (Fig. 5.1.A – 5.1.C).

The cuticular membrane is diagnosed by its orange-brown color when treated with Sudan III solution (Fig. 5.2.A – 5.2.C). The phloem contains cavities with a yellow secretion that turns orange under the influence of Sudan III solution (fig. 5.2.A).

Phenolic compounds were detected by histochemical reaction with iron (III) chloride in the parenchyma of the xylem and phloem of the petiole, epiderma, and hypoderma (fig. 5.3.B).

Mucilage and crystalline idioblasts stained with a solution of methylene blue in alcohol in a deep blue color were found in the parenchyma of the cortex and pith, in the phloem, sclerenchyma, and collenchyma (fig. 5.4.B, 5.4.C).

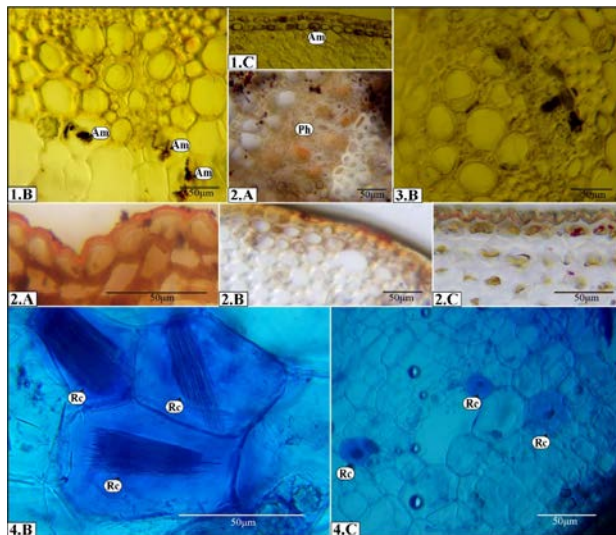


Fig. 5. Results of histochemical investigations of A. *Parthenocissus tricuspidata*, B. *P. quinquefolia*, C. *P. inserta*

1. Reaction with Lugol's solution – dark blue color of amyloplasts; 2. Reaction with Sudan III – orange-red color of the cuticle and secretory cavities of the phloem; 3. Reaction with iron (III) chloride – black color of phenolic compounds; 4. Reaction with a solution of methylene blue in alcohol – blue color of mucilage and crystalline idioblasts.

Am – Amyloplast

Conclusions. Comparative anatomical and histochemical studies of the structural features of the petioles of three *Parthenocissus* species, which are widespread in Ukraine and are promising for use in pharmaceutical production, were conducted. As a result of the studies, structural and anatomometric differences in the structure of the petioles of *P. tricuspidata*, *P. quinquefolia*, and *P. inserta* were determined.

The most significant diagnostic features of the petioles of the studied species, which have high taxonomic value, are:

1. The shape of the cross-section outline of the petiole, which changes from the basal to the medial part in *P. quinquefolia* from cordate to more rounded with a V-shaped protrusion on the adaxial side; in *P. inserta* – from rounded to oval with a U-shaped notch on the adaxial side; in *P. tricuspidata* – does not change fundamentally and remains oval, with a U-shaped notch on the adaxial side. In the distal part, the cross-sections of the petioles of all species approach rounded in shape, differ in the shape of the adaxial side and the degree of development of the lateral ribs.

2. The presence of simple unicellular trichomes in *P. tricuspidata*, and the absence of pubescence in *P. quinquefolia* and *P. inserta*.

3. The nature of the arrangement of the cortex collenchyma, which in *P. tricuspidata* mostly forms a continuous subepidermal layer; in *P. quinquefolia* and *P. inserta* – in the medial and distal parts it is located as small islands in the protruding ribs of the petiole and is interrupted by chlorenchyma.

4. In the proximal and optionally distal parts of the petioles of *P. quinquefolia* and *P. inserta*, sclerenchyma above the phloem is not expressed, instead, the collenchymatous parenchyma of the non-vascular part of the primary phloem is developed, which has a mechanical function. In *P. tricuspidata*, sclerenchyma caps above the phloem are present in all parts of the petiole.

5. Additional vascular bundles in the adaxial part of the petioles are noted only in *P. tricuspidata*.

6. Interfascicular lignified parenchyma in *P. quinquefolia* and *P. inserta* is noted on cross-sections only in the medial and optionally in the distal parts of the petioles and is completely absent in the proximal parts; whereas in *P. tricuspidata* a layer of lignified parenchyma is noted in all parts of the petiole and also forms a sheath of the bundles around the xylem.

For the studied species, the structural features of the epiderma, parenchyma of the cortex and pith, xylem, as well as the type, shape or localization of

crystalline inclusions in the petiole have low taxonomic value. Most of the dimensional parameters of the petioles also did not show significant taxonomic value.

According to the results of histochemical reactions, waxy substances of the cuticular membrane

were detected; lipophilic and/or essential oil cavities in the phloem; lignified sclerenchyma fibers, xylem elements, interbundle parenchyma and parenchyma around the xylem; starch; phenolic compounds; mucilage localized in mucilage and crystalline idoblasts.

BIBLIOGRAPHY

- Angeles G., Leon-Gomez C. Bark anatomy of four tropical Vitaceae from Veracruz, Mexico. IAWA Journal. 1997. 18 (3). P. 215–228. DOI: 10.1017/CBO9780511897658.004.
- Calmes J., Carles J. La répartition et l'évolution des cristaux d'oxalate de calcium dans les tissus de Vigne vierge au cours d'un cycle de végétation. Bulletin de la Société Botanique de France. 1970. 117 (5–6). P. 189–197. DOI: 10.1080/00378941.1970.1083876.
- Davis J. D., Evert R. E. Seasonal cycle of phloem development in woody vines. Botanical Gazette. 1970. 131. P. 128–138.
- Faisal S., Perven A., Khan Z., Sardar A. Phytochemical screening and antioxidant potential of Parthenocissus quinquefolia (L.) Planch extracts of bark and stem. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018. 31 (5). P. 1813–1816.
- Gerrath J., Posluszny U., Melville L. Identification of Vitaceae in North America. Taming the wild grape: botany and horticulture in the Vitaceae. Springer International Publishing, 2015. P. 65–102. DOI: 10.1007/978-3-319-24352-8_4.
- King K., Henson J. Plant guide: Virginia creeper (Parthenocissus quinquefolia) / United States Department of Agriculture. Retrieved July 30, 2021. URL: https://plants.usda.gov/DocumentLibrary/plantguide/pdf/pg_paqu2.pdf
- Konovalova O., Shcherbakova O., Omelkovets T., Kalista M., Gurtovenko I., Sydora N., Novosad K. Study of petiolar anatomical features of common oak (*Quercus robur* L.) and red oak (*Quercus rubra* L.) and their significance for microdiagnostics of raw materials. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2023a. 4. 71–83. DOI: 10.32782/2522–9680-2023-4-71.
- Konovalova O., Yashchuk B., Hurtovenko I., Shcherbakova O., Kalista M., Sydora N. Study on content of flavonoids and antioxidant activity of the raw materials of Parthenocissus quinquefolia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023b. 6 (46). P. 87–95. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295506.
- Коновалова О. Ю., Гуртовенко І. О., Ящук Б. О., Омельковець Т. С., Шураєва Т. К. Дослідження фітостеролів у сировині дівочого винограду п'ятилисточкового. *Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27–28 жовтня 2022 р., м. Тернопіль. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 45–46.*
- Коновалова О. Ю., Ящук Б. О., Гуртовенко І. О. Визначення вмісту вільних моно- та дисахаридів у сировині дівочого винограду п'ятилисточкового. *Ідеї та новації в царині природничих дисциплін : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 12–13 березня 2021а р., м. Люблін, Республіка Польща. Люблін, 2021. С. 154–156. DOI: 10.30525/978-9934-26-047-6-41.*
- Коновалова О. Ю., Ящук Б. О., Гуртовенко І. О., Омельковець Т. С. Визначення вмісту амінокислот в сировині винограду дівочого п'ятилисточкового. *Лікарські рослини: традиції та перспективи досліджень : V Міжнародна наукова конференція, с. Березоточа, 2 квітня 2021б р. Березоточа, 2021а. С. 20–25.*
- Коновалова О. Ю., Ящук Б. О., Гуртовенко І. О., Омельковець Т. С. Визначення вмісту жирних кислот в сировині винограду дівочого п'ятилисточкового. *Planta+. Наука, практика та освіта : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 19 лютого 2021с р., м. Київ, Україна. Київ, 2021б. С. 92–93.*
- Kraus J. E., de Sousa H. C., Rezende M. H., Castro N. M., Vecchi C., Luque R. Astra blue and basic fuchsin double staining of plant materials. *Biotechnic & Histochemistry*. 1998. 73 (5). P. 235–243. DOI: 10.3109/10520299809141117.
- Li C. L. Vitaceae. Flora reipublicae popularis sinicae. Vol. 48 / Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agenda Academiae Sinicae Edita (ed.). Beijing : Science Press, 1998. P. 1–177.
- Liang X., Gao Y., Fei W., Zou Y., He M., Yin L., Yuan Z., Yin Z., Zhang W. Chemical characterization and antioxidant activities of polysaccharides isolated from the stems of Parthenocissus tricuspidata. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. 119. P. 70–78. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.131.
- Lubna Z., Zafar M., Ahmad M., Shaheen S., Sultana S., Rehman S. U., Amina H. Micromorphological investigation of leaf epidermis and seeds of Vitaceae from Pakistan using light microscopy and scanning electron microscopy. *Microscopy Research and Technique*. 2019. 82 (4). P. 335–344. DOI: 10.1002/jemt.23102.
- Махиня Л. М., Емельянова О. І. Анатомічне та фітохімічне дослідження листків Parthenocissus quinquefolia (L.) Planch. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. 3. С. 108–112. Doi 10.32782/2522-9680-2023-3-108.
- Metcalf C. R., Chalk L. Ampelidaceae (Vitaceae). Anatomy of the dicotyledons. Vol. 1. Oxford : Clarendon Press, 1950. P. 413–419.
- Najmaddin, C. Leaf anatomy and palynological differences among selected cultivars of Vitis vinifera and Parthenocissus quinquefolia (Vitaceae). *Species*, 2014. 9 (21). P. 6–12.
- Nakata P. A. Plant calcium oxalate crystal formation, function, and its impact on human health. *Frontiers in Biology*. 2012. 7 (3). P. 254–266. DOI: 10.1007/s11515-012-1224-0.
- Paiva E. A. S. Are calcium oxalate crystals a dynamic calcium store in plants? *New Phytologist*. 2019. 223. P. 1707–1711. DOI: 10.1111/nph.15912.
- Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати : посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. Харків : Вид-во НФаУ «Золоті сторінки», 2001. 408 с.
- Takhtajan A. Flowering plants. Berlin : Springer Verlag, 2009. 871 p. DOI: 10.1007/978-3-540-28953-9.
- Wen J., Lu L.-M., Nie Z.-L., Liu X.-Q., Zhang N., Ickert-Bond S., Gerrath J., Manchester S. R., Boggan J., Chen Z.-D. A new phylogenetic tribal classification of the grape family (Vitaceae). *Journal of Systematics and Evolution*. 2018. 56. P. 262–272.
- Zhang N., Wen J., Zimmer E. A. Another look at the phylogenetic position of the grape order Vitales: chloroplast phylogenomics with an expanded sampling of key lineages. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2016. 101. P. 216–223.

Вахновська Н. Г. Рекомендації з розмноження, вирощування та використання деревних ліан у вертикальному озелененні м. Києва. Київ : Інтерлінк, 2004. 28 с.

Гоцій Н. Д. Фітомеліоративна ефективність ліан роду *Parthenocissus* Planch. в умовах м. Львова : монографія. Львів : Видавництво ПП «Новий Світ – 2000», 2023. 219 с.

Федорончук М. М., Протопопова В. В., Шевера М. В., Шевчик В. Л., Джуран В. В., Крецул Н. І., Ярова О. А. Синантропізація лісового та чагарникового флорокомплексів Середнього Придніпров'я (Україна). Біологічні системи. 2020. 12 (2). С. 263–278.

Filartiga A. L., Klimeš J., Altman J., Nobis M. P., Crivellaro A., Schweingruber F., Doležal J. Comparative anatomy of leaf petioles in temperate trees and shrubs: the role of plant size, environment and phylogeny. *Annals of Botany*. 2022. 129 (5). P. 567–582. DOI: 10.1093/aob/mcac014.

REFERENCES

Angeles, G., & Leon-Gomez, C. (1997). Bark anatomy of four tropical Vitaceae from Veracruz, Mexico. *IAWA Journal*, 18 (3), 215–228. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511897658.004>.

Calmes, J., & Carles, J. (1970). La répartition et l'évolution des cristaux d'oxalate de calcium dans les tissus de Vigne vierge au cours d'un cycle de végétation. *Bulletin de la Société Botanique de France*, 117 (5–6), 189–197. <https://doi.org/10.1080/00378941.1970.1083876>.

Davis, J.D., Evert, R.E. (1970). Seasonal cycle of phloem development in woody vines. *Botanical Gazette*, 131, 128–138.

Faisal, S., Perveen, A., Khan, Z., & Sardar, A. (2018). Phytochemical screening and antioxidant potential of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch extracts of bark and stem. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31 (5), 1813–1816.

Gerrath, J., Posluszny, U., & Melville, L. (2015). Identification of Vitaceae in North America. *Taming the wild grape: botany and horticulture in the Vitaceae*. Springer International Publishing, 65–102. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24352-8_4.

King, K., & Henson, J. (2021). Plant guide: Virginia creeper (*Parthenocissus quinquefolia*). United States Department of Agriculture. Retrieved July 30. Retrieved from: https://plants.usda.gov/DocumentLibrary/plantguide/pdf/pg_paqu2.pdf

Konovalova, O., Shcherbakova, O., Omelkovets, T., Kalista, M., Gurtovenko, I., Sydora, N., & Novosad, K. (2023a). Study of petiolar anatomical features of common oak (*Quercus robur* L.) and red oak (*Quercus rubra* L.) and their significance for microdiagnostics of raw materials. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 71–83. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-71>.

Konovalova, O., Yashchuk, B., Hurtovenko, I., Shcherbakova, O., Kalista, M., & Sydora, N. (2023b). Study on content of flavonoids and antioxidant activity of the raw materials of *Parthenocissus quinquefolia*. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (46), 87–95. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.295506>.

Konovalova, O.Iu., Hurtovenko, I.O., Yashchuk, B.O., Omelkovets, T.S., & Shuraieva, T.K. (2022). Study of phytosterols in the raw material of *Parthenocissus quinquefolia*. Proceedings of the 6th All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation “Chemistry of Natural Compounds”, October 27–28, 2022, Ternopil. Ternopil: TNMU, 45–46.

Konovalova, O.Iu., Yashchuk, B.O., & Hurtovenko, I.O. (2021). Determination of free mono- and disaccharide content in the raw material of *Parthenocissus quinquefolia*. // Ideas and Innovations in the Field of Natural Sciences: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, March 12–13, 2021a, Lublin, Republic of Poland. Lublin, 154–156. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-047-6-41>.

Konovalova, O.Iu., Yashchuk, B.O., Hurtovenko, I.O., & Omelkovets, T.S. (2021a). Determination of amino acid content in the raw material of *Parthenocissus quinquefolia*. 5th International Scientific Conference “Medicinal Plants: Traditions and Prospects of Research”, Berezotocha village, April 2, 2021b. Berezotocha, 20–25.

Konovalova, O.Iu., Yashchuk, B.O., Hurtovenko, I.O., & Omelkovets, T.S. (2021b). Determination of fatty acid content in the raw material of *Parthenocissus quinquefolia*. *Planta+. Science, Practice and Education: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*, February 19, 2021c, Kyiv, Ukraine. Kyiv, 92–93.

Kraus, J.E., de Sousa, H.C., Rezende, M.H., Castro, N.M., Vecchi, C., & Luque, R. (1998). Astra blue and basic fuchsin double staining of plant materials. *Biotechnic & Histochemistry*, 73 (5), 235–243. <https://doi.org/10.3109/10520299809141117>.

Li, C.L. (1998). Vitaceae. *Flora reipublicae popularis sinicae*. Vol. 48 / *Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agendae Academiae Sinicae Edita* (ed.). Beijing: Science Press, 1–177.

Liang, X., Gao, Y., Fei, W., Zou, Y., He, M., Yin, L., Yuan, Z., Yin, Z., & Zhang, W. (2018). Chemical characterization and antioxidant activities of polysaccharides isolated from the stems of *Parthenocissus tricuspidata*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.131>.

Lubna, Z., Zafar, M., Ahmad, M., Shaheen, S., Sultana, S., Rehman, S.U., & Amina, H. (2019). Micromorphological investigation of leaf epidermis and seeds of Vitaceae from Pakistan using light microscopy and scanning electron microscopy. *Microscopy Research and Technique*, 82 (4), 335–344. <https://doi.org/10.1002/jemt.23102>.

Makhynia, L., & Yemelianova, O. (2023). Anatomical and phytochemical study of leaves of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch. *Phytotherapy. Journal*, 3, 108–112. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-108>.

Metcalf, C.R., Chalk, L., & Ampelidaceae (Vitaceae). (1950). *Anatomy of the dicotyledons*. Vol. 1. Oxford: Clarendon Press, 413–419.

Najmaddin, C. (2014). Leaf anatomy and palynological differences among selected cultivars of *Vitis vinifera* and *Parthenocissus quinquefolia* (Vitaceae). *Species*, 9 (21), 6–12.

Nakata, P.A. (2012). Plant calcium oxalate crystal formation, function, and its impact on human health. *Frontiers in Biology*, 7 (3), 254–266. <https://doi.org/10.1007/s11515-012-1224-0>.

Paiva, E.A.S. (2019). Are calcium oxalate crystals a dynamic calcium store in plants? *New Phytologist*, 223, 707–1711. <https://doi.org/10.1111/nph.15912>.

- Solodovnychenko, N.M., Zhuravlov, M.S., & Kovaliov, V.M. (2001). Medicinal plant raw materials and phytopreparations: A text-book on pharmacognosy with fundamentals of medicinal plant biochemistry. *Kharkiv: Publishing House of NUPh: Zoloti Storinky*, 408 p.
- Takhtajan, A. (2009). Flowering plants. Berlin: Springer Verlag, 871 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-28953-9>.
- Wen, J., Lu, L.-M., Nie, Z.-L., Liu, X.-Q., Zhang, N., Ickert-Bond, S., Gerrath, J., Manchester, S.R., Boggan, J., & Chen, Z.-D. (2018). A new phylogenetic tribal classification of the grape family (Vitaceae). *Journal of Systematics and Evolution*, 56, 262–272.
- Zhang, N., Wen, J., & Zimmer, E.A. (2016). Another look at the phylogenetic position of the grape order Vitales: chloroplast phylogenomics with an expanded sampling of key lineages. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 101, 216–223.
- Vakhnovska, N.H. (2004). Recommendations on propagation, cultivation and use of woody lianas in vertical landscaping of Kyiv. Kyiv: Interlink, 28 p.
- Gotsiy, N.D. (2023). Phytomeliorative effectiveness of lianas of the genus *Parthenocissus* Planch. under the conditions of Lviv: monograph. Lviv: Publishing House “Novyi Svit – 2000”, 219 p.
- Fedoronchuk, M.M., Protopopova, V.V., Shevera, M.V., Shevchyk, V.L., Dzhuran, V.V., Kretsul, N.I., & Yarova, O.A. (2020). Synanthropization of forest and shrub floristic complexes of the Central Dnieper region (Ukraine). *Biological Systems*, 12 (2), 263–278.
- Filartiga, A.L., Klimeš, J., Altman, J., Nobis, M.P., Crivellaro, A., Schweingruber, F., & Doležal, J. (2022). Comparative anatomy of leaf petioles in temperate trees and shrubs: the role of plant size, environment and phylogeny. *Annals of Botany*, 129 (5), 567–582. <https://doi.org/10.1093/aob/mcac014>.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2025

Стаття прийнята до друку 14.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of Interest: None declared.

Author contributions:

Konovalova O.Y. – study design, conclusions, manuscript revision;

Shcherbakova O.F. – conceptualization, literature collection and analysis, conclusions, participation in manuscript preparation;

Yashchuk B.O. – literature collection and analysis, abstracts, participation in manuscript preparation;

Kalista M.S. – participation in manuscript preparation, translation of the article;

Novosad K.V. – participation in manuscript preparation;

Novosad V.V. – participation in manuscript preparation;

Makovskiy V.V. – participation in manuscript preparation.

Corresponding author:

b.yashchuk@kmu.edu.ua

UDC 615.322:515.27:615.015.46:615.454.1

Olha HALTSEVA*Postgraduate Student at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (chemistry29@meta.ua)***ORCID:** 0009-0006-8215-8267**Oleksandr MASLOV***PhD, Assistant at the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)***ORCID:** 0000-0001-9256-0934**SCOPUS:** 57226660079**Mykola KOMISARENKO***Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associated Professor, Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (a0503012358@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-1161-8151**SCOPUS:** 57212146273**Sergii KOLISNYK***Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (s_kolesnik@nuph.edu.ua)***ORCID:** 0000-0002-4920-6064**SCOPUS:** 57217102532**Lyudmyla DERYMEDVID***Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (derimedved67@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-5064-6550**SCOPUS:** 57207299980**Tetiana YUDKEVYCH***Deputy Director of Research Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (yudkevich66@ukr.net)***ORCID:** 0000-0001-6173-2780**SCOPUS:** 57789139100**Iryna LEBEDINETS***Specialist of Research Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (jude5@ukr.net)***ORCID:** 0000-0001-6901-0045**SCOPUS:** 58797982700**Olha NABOKA***Doctor of Biological Sciences, Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National University of Pharmacy, H. Skovorody Street, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (olganaboka2012@gmail.com)***ORCID:** 0000-0003-2671-6923**SCOPUS:** 59007423700

To cite this article: Haltseva O., Maslov O., Komisarenko M., Kolisnyk S., Derymedvid L., Yudkevych T., Lebedinets I., Naboka O. (2025). Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activity of anhydrous gel “Hypericum-Derm”. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 283–297, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-283>

INVESTIGATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ANHYDROUS GEL “HYPERICUM-DERM”

Actuality. Purulent wound is one of the thorniest, difficult and urgent issues in clinical practice. Due to the start of full-scale military actions in Ukraine in 2022, the number of purulent-necrotic wounds has increased several times, almost 40% of all wounds are purulent-

necrotic. Purulent-inflammatory wounds are very acute and often lead to generalized infections, the development of sepsis and also the death of patients. Thus, the development of new anti-inflammatory and antioxidant drugs in the form of soft dosage forms is relevant today.

The aim of the study. The purpose of our work was investigate in silico, in vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activity of anhydrous gel "Hypericum-Derm".

Material and methods. The objects of the study were anhydrous gel "Hypericum-Derm", which includes α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, Hypericum perforatum herb extract, Crataegus monogyna leaf and flower extract. Molecular docking was performed using AutoDockTools 1.5.6; anti-inflammatory effect was assessed by the model of carrageenan induced paw edema in rats; antioxidant activity was determined by potentiometric method.

Research results. The combination compounds of "Hypericum-Derm" anhydrous gel was high selective inhibited all targets of proinflammation targets: cyclooxygenase-2 (COX-2), phospholipase A2, NF- κ B, 5-lipoxygenase (5-LOX), and prooxidants targets: myeloperoxidase, xanthine oxidase, NADPH oxidase. Experimental research was demonstrated that anhydrous gel "Hypericum-Derm" significantly decrease edema after 1, 2, 3 and 4 hours by 94,0, 94,0, 99,0, 100,0%, respectively, compared to the control group. Anhydrous gel "Hypericum-Derm" at dose of 0,02 had a high antioxidant activity ($86,13 \pm 1,00$ mmol-equiv./m_{dry res.}) that was 4,6 times higher than a "gold standard" epigallocatechin-3-O-gallate.

Conclusion. Theoretical and practical studies of the composition of the main components of the anhydrous gel "Hypericum-Derm" were conducted. According to theoretical studies, it was shown that neither the "gold standard" sodium diclofenac nor the natural compound is capable of highly selectively inhibiting all key targets of proinflammatory enzymes, but in the case of prooxidant enzymes, one substance was found that highly selectively inhibits all targets – hypericin. Experimental results showed that the anhydrous gel "Hypericum-Derm" actively inhibits all stages of inflammation on the carrageenan model. Also, it was found that "Hypericum-Derm" has high antioxidant activity.

Key words: anhydrous gel, molecular docking, inflammation, antiradical effect, wound.

Ольга ГАЛЬЦЕВА

аспірантка кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (chemistry29@meta.ua)

ORCID: 0009-0006-8215-8267

Олександр МАСЛОВ

доктор філософії, асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9256-0934

SCOPUS: 57226660079

Микола КОМІСАРЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (a0503012358@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

SCOPUS: 57212146273

Сергій КОЛІСНИК

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (s_kolesnik@nuph.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4920-6064

SCOPUS: 57217102532

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (derimedved67@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5064-6550

SCOPUS: 57207299980

Тетяна ЮДКЕВИЧ

заступник директора з наукової роботи, Навчально-науковий інститут прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (yudkevich66@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6173-2780

SCOPUS: 57789139100

Ірина ЛЕБЕДИНЕЦЬ

фахівець Навчально-науковий інститут прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (jude5@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6901-0045

SCOPUS: 58797982700

Ольга НАБОКА

доктор біологічних наук, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (olganaboka2012@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-2671-6923

SCOPUS: 59007423700

Бібліографічний опис статті: Гальцева О., Маслов О., Комісаренко М., Колісник С., Деримедвідь Л., Юдкевич Т., Лебединець І., Набока О. (2025). Дослідження протизапальної та антиоксидантної активності безводного гелю «Гіперікум-Дерм». *Фітотерапія. Часопис*, 4, 283–297, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-283>

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ БЕЗВОДНОГО ГЕЛЮ «ГІПЕРІКУМ-ДЕРМ»

Актуальність. Гнійні рани є одними з найгостріших, складних і актуальних питань у клінічній практиці. У зв'язку з початком повномасштабних воєнних дій в Україні у 2022 році кількість гнійно-некротичних ран зросла в кілька разів, майже 40% усіх ран є гнійно-некротичними. Гнійно-запальні рани мають дуже гострий перебіг та часто призводять до генералізованих інфекцій, розвитку сепсису, а також смерті пацієнтів. Отже, розроблення нових протизапальних і антиоксидантних препаратів у вигляді м'яких лікарських форм є актуальним.

Мета дослідження. Метою нашої роботи було дослідження *in silico*, *in vivo* протизапальної та *in vitro* антиоксидантної активності безводного гелю «Гіперікум-Дерм».

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були безводний гель «Гіперікум-Дерм», у склад якого входить α -арбутин, клофетимазол, лідокаїну гідрохлорид, екстракт трави звіробою звичайного, екстракт листя та квіток глоду одноклітинного. Молекулярний докінг проводили за допомогою AutoDockTools 1.5.6; протизапальний ефект оцінювали на моделі набряку лапи, індукованого карагеном, у щурів; антиоксидантну активність визначали потенціометричним методом.

Результати дослідження. Основні компоненти безводного гелю «Гіперікум-Дерм» мали високу селективність, пригнічувати всі мішені прозапальних ферментів, циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), фосфоліпазу A2, NF- κ B, 5-ліпооксигеназу (5-ЛОГ), а також прооксидантні мішені: мієлопероксидазу, ксантинооксидазу, НАДФН-оксидазу. Експериментальні дослідження показали, що безводний гель «Гіперікум-Дерм» значно зменшував набряк через 1, 2, 3 та 4 години на 94,0, 94,0, 99,0, 100,0% відповідно, порівняно з контрольною групою. Безводний гель «Гіперікум-Дерм» у дозі 0,02 моль мав високу антиоксидантну активність ($86,13 \pm 1,00$ ммоль-екв./м^{сх. реч.}), що в 4,6 рази перевищувало «золотий стандарт» епігалокатехін-3-О-галлат.

Висновок. Були проведені теоретичні та практичні дослідження складу основних компонентів безводного гелю «Гіперікум-Дерм». Згідно з теоретичними дослідженнями, було виявлено, що ні «золотий стандарт» диклофенак натрію, ні природна сполука не здатні високоселективно інгібувати всі ключові мішені прозапальних ферментів, але щодо прооксидантних ферментів було виявлено одну речовину, яка високоселективно інгібує всі мішені – це гіперерцин. Експериментальні результати показали, що безводний гель «Гіперікум-Дерм» активно інгібує всі стадії запалення на карагеновій моделі. Також було встановлено, що «Гіперікум-Дерм» має високу антиоксидантну активність.

Ключові слова: безводний гель, молекулярний докінг, запалення, антирадикальний ефект, рана.

Introduction. Actuality. Hostilities in eastern Ukraine, ongoing since 2014 and intensifying into full-scale war in February 2022, continue to the present day. UN Human Rights Office data records over 40 000 casualties between April 2014 and late 2020, including more than 4 000 military fatalities and 12 000 injured personnel. The nature of combat injuries follows a clear distribution: the majority (up to 60%) are blast-related, followed by combined injuries (20–22%) and thermal burns (10–13%). These statistics highlight the ongoing relevance of improving treatment for wounds and burns, a significant challenge for the state's civilian and military medical infrastructure (Gumeniuk, 2023, p. 1–15).

A wound is a complex inflammatory response of the body to tissue damage. Effective wound healing directly depends on the immune response, proinflammatory cytokines, and growth factors. Wound healing is a complex process consisting of three phases: inflammation, proliferation, and remodeling (Shah and Amini-Nik, 2017, p. 1068). Immediately after bleeding stops following injury, the immune system activates neutrophils. Neutrophils are the first line of defense against microorganisms. Also, within the first few hours, killer T cells begin to actively infiltrate the wound along with neutrophils. The main function of killer T cells is to detect and destroy foreign agents. Then, on the third day of inflam-

mation, macrophages actively begin to work, replacing neutrophils in the wound. Macrophages, in turn, release proinflammatory cytokines into the wound, namely tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin-1 (IL-1), IL-6 (Öhnstedt, 2019, p. 485–497).

These cytokines indirectly activate nuclear factor κ B and, among other things, stimulate the release of metalloproteinases. Metalloproteinases destroy damaged cells, and growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), tissue growth factor β (TGF- β), basic fibroblast growth factor (bFGF), and keratinocyte growth factor (KGF) are released from the cells. Activation of growth factors is the proliferation stage; the key task of this stage is to stimulate fibroblasts and keratinocytes. During the remodeling stage, a complete reorganization of collagen fibers from immature type III to mature type I fibers occurs, which allows for the maximum reproduction of normal tissue (Han, 2001, p. 131–139).

In our recent study (Maslov, 2025, p. 175–194), we proposed and developed the composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm”, which theoretically and practically exhibits antimicrobial activity against resistant gram-negative strains of bacteria and fungi, including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Candida albicans*. The anhydrous gel contains polyethyleneglycol 1 500 and 400, St. John’s wort extract, hawthorn leaf and flower extract, clotrimazole, arbutin, and lidocaine hydrochloride. This anhydrous gel composition is theoretically optimal for combating resistant strains of bacteria and fungi. To understand how the developed gel would act in phase I of the wound, we decided to evaluate the anti-inflammatory and antioxidant effects of the new anhydrous gel. Thus, the aim of our study was investigate *in silico*, *in vivo* anti-inflammatory and *in vitro* antioxidant activity of anhydrous gel “Hypericum-Derm”.

Materials and research methods. Reagents. “Levomelkol” (Pharmaceutical Factory “Viola”) – series number LMK-03-250722-01-UA; gel “Diclofenac” (Pharmaceutical Factory “Viola”) – series number DIC-01-250823-01-UA.

Experimental animals. The study involved 24 male rats of the outbred white strain, weighing between 180 and 220 grams. These rats were sourced from the vivarium of the National University of Pharmacy (NUPh). Throughout the experiment, the rats were housed in macrolon boxes with five animals in each box. Rats had unrestricted access to water and food, which were provided on a daily basis. The bedding was replaced on a three-day cycle. The rats were maintained under specific

conditions, including a temperature of 22 ± 2 °C, relative humidity of $60 \pm 5\%$, and a daily light cycle of 12 hours of light and 12 hours of darkness.

All procedures carried out during the study adhered to the guidelines set by the National Institute of Health for the care and use of laboratory animals, as well as the European Council Directive on 24 November 1986 for the Care and Use of Laboratory Animals (86/609/EEC). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee.

Antioxidant activity. The antioxidant activity of anhydrous gel “Hypericum-Derm” was assessed using the potentiometric method (Maslov, 2024, p. 105–122). Antioxidant activity was calculated according to the following equation and expressed as mmol-equiv./m_{dry res.}:

$$AOA = \frac{C_{ox} - \alpha \times C_{red}}{1 + \alpha} \times K_{dil} \times 10^3 \times \frac{m_1}{m_2}, \text{ where}$$

$\alpha = C_{ox}/C_{red} \times 10^{(\Delta E - E_{ethanol})nF/2.3RT}$; C_{ox} – concentration of $K_3[Fe(CN)_6]$, mol/l; C_{red} – concentration of $K_4[Fe(CN)_6]$, mol/l; $E_{ethanol} = 0,0546 \cdot C_{\%} - 0,0091$; $C_{\%}$ – concentration of ethanol; ΔE – change of potential; $F = 96\,485,33$ C/mol – Faraday constant; $n = 1$ – number of electrons in electrode reaction; $R = 8,314$ J/molK – universal gas constant; $T = 298$ K; K_{dil} – coefficient of dilution; m_1 – mass of dry residue; m_2 – mass of dry residue in 1,0 g of gel.

As a standard was chosen epigallocatechin-3-O-gallate.

Anti-inflammatory activity. The anti-exudative activity of extract was studied on 24 white outbred male rats weighing 180–220 g, in which a model of acute inflammation induced by subplantar injection of 0,1 mL of 1% carrageenan (Fluka, Switzerland) into the right hind paw of rats, measurement of paw edema in rats was carried out after 1, 2, 3, 4 hours (Stefanov, 2001, p. 500).

The anhydrous gel and comparison drugs were applied to the right hind foot twice: 40 minutes before injections of the phlogotropic agent and 20 minutes after its administration. Animals of the positive control groups were not treated.

All animals were divided into 4 groups. The first group was control pathology (animals of the positive control groups were not treated.), the second group – polyethyleneglycol base (PEG 400 and PEG 1500 (8:2)), the third group – gel of “Diclofenac”, the fourth group – anhydrous gel “Hypericum-Derm”.

Molecular docking. A molecular docking study was conducted using the tool known as AutoDockTools 1.5.6 (Morris, 2008, p. 1–8).

COX-2 (PDB ID: 1ddx), phospholipase A2 (PDB ID: 3hsw), 5-LOX (PDB: 2q7m), NF- κ B (1svc), myeloperoxidase (PDB: 3f9p), xanthine oxidase (PDB: 1fiq), NADPH oxidase (PDB ID: 5o0X) structures were obtained from PDB database (Burley, 2025,

D564 – D574). The resolution of 1ddx was 3,00 Å whereas 5o0X – 2,20 Å, 2q7m – 4,25 Å, 1svc – 2,60 Å, 3f9p – 2,93 Å, 1fiq – 2,50 Å. 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), isovitexin (CID_162350); quercetin (CID_5280343); diclofenac sodium (CID_5018304) were obtained from PubChem database (Kim, 2025, p. D1516 – D1525). The active site of the docking protein was identified utilizing the Computed Atlas for Surface Topography of Proteins (Tian, 2018, p. W363 – W367). "

Statistical analysis. To obtain statistical results, the Statistica 10 program was used, the results of anti-inflammatory activity were analyzed using Mann-Whitney test, whereas the results of antioxidant activity were analyzed using analysis of variance (ANOVA) post-hoc Tukey's HSD test. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Research results and their discussion. The next stage of our research was molecular docking of the identified phenolic compounds of St. John's wort herb, hawthorn leaves and flowers, as well as α -arbutin, clotrimazole and lidocaine hydrochloride for potential anti-inflammatory and antioxidant activity. In our latest work (Maslov, 2025, p. 175–194), we studied the polyphenolic profile of the extract of St. John's wort and the leaves and flowers of hawthorn, and we used the obtained identified substances for molecular modeling.

There are a large number of enzymes in the body that have pro-inflammatory and pro-oxidant properties. We selected, according to our point of view, the key pro-inflammatory enzymes: COX-2, 5-LOG, phospholipase A2, and NF-kB; as well as important pro-oxidant enzymes: myeloperoxidase, NADPH and xanthine oxidase. For comparative analysis of the level of enzyme inhibition, we took the "gold standards" – sodium diclofenac as a standard of anti-inflammatory activity, and epigallocatechin-3-O-gallate as a standard of antioxidant activity. 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 (Konda, 2021, p. 215–219): $IC_{50} < 0,001$ mM (high selective); $0,05 > IC_{50} > 0,01$ (medium selective); $IC_{50} > 0,05$ mM (low selective).

According to the results shown in Table 1, it was shown that highly selective inhibitors of the COX-2 enzyme include clotrimazole, hyperoside, rutin, isovitexin, arbutin, lidocaine hydrochloride and catechin, while sodium diclofenac, chlorogenic acid, caffeic acid, vitexin, quercetin, gallic acid are low-selective inhibitors, and in the case of hypericin, it is inactive with

respect to the COX-2 enzyme. The active center of the COX-2 enzyme structure is the following series of amino acids: ALA199, ALA202, THR206, TYR385, GLU203, HIS388, LEU391, LEU390, TRP387 (fig. 1).

Next, we assessed the ability of the main components of the anhydrous gel to inhibit phospholipase A2. We found that rutin, hypericin, hyperoside, vitexin, isovitexin, clotrimazole, chlorogenic acid, arbutin, catechin and apigenin are highly selective inhibitors, while lidocaine hydrochloride, sodium diclofenac, quercetin and ferulic acid are moderately selective inhibitors. And the lowest results in selectivity were shown by caffeic and gallic acids. The active center for inhibiting phospholipase A2 are amino acids: LYS147, VAL145, HIS144, TYR 60, THR146, PHE22, TYR28 (fig. 1).

The next most important proinflammatory enzyme is 5-LOG. According to the results of the study, we found that hypericin, isovitexin, vitexin, hyperoside, clotrimazole, apigenin and arbutin are highly selective inhibitors. Quercetin and diclofenac sodium have medium selectivity, and low-selectivity include catechin, lidocaine hydrochloride, gallic acid, ferulic acid and caffeic acid. It was also found that rutin and chlorogenic acid are completely inactive with respect to the 5-LOG enzyme. Amino acids VAL81, ALA84, LEU11, ILE14, VAL34, and LEU88 acted as an active center for binding the enzyme structure of 5-LOG (fig. 1).

The next important enzyme, which acts especially in chronic inflammation is NF-kB. According to the results of the study, not a single highly selective inhibitor was found, only three medium-selective inhibitors were established – hypericin, vitexin and isovitexin. In turn, the remaining compounds showed low selectivity for inhibition of the active center of NF-kB, which may indicate the complexity and, in particular, the importance of inhibition of this enzyme. The active center of NF-kB was represented by the following amino acids: LYS147, LYS148, THR146, TYR60, LEU210, HIS144 (fig. 1).

The next part of the molecular docking study is a theoretical assessment of the inhibition of prooxidant enzymes. The first important enzyme, which is the basis for the emergence of free radicals, is the enzyme NADPH. According to the results of the study shown in table 2, hypericin, isovitexin, clotrimazole, hyperoside are highly selective inhibitors of NADPH, while vitexin, catechin, arbutin, lidocaine hydrochloride, rutin, epigallocatechin-3-O-gallate act as medium-selective inhibitors. Low-selective inhibitors include chlorogenic acid, quercetin, ferulic acid, gallic acid, caffeic acid, and sodium diclofenac. The active center of the NADPH enzyme was the amino acids PRO521, PHE693, ASN692, FAD801, TRP695, PRO694 and THR520 (fig. 2).

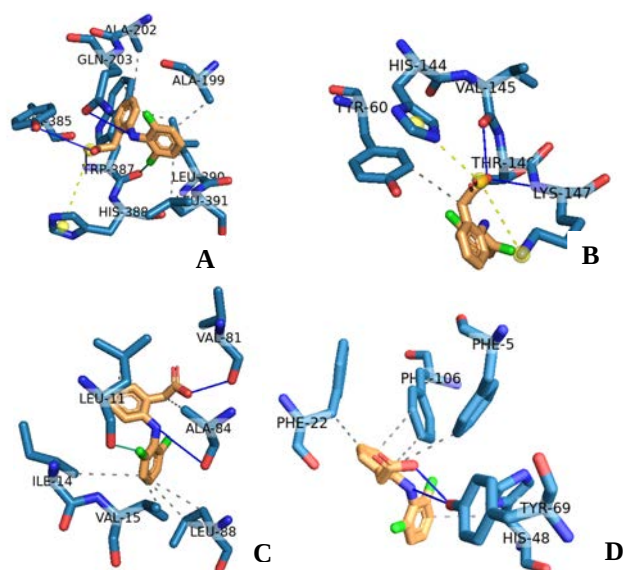


Fig. 1. Molecular interaction analysis of diclofenac sodium with active center of COX-2 (A), phospholipase A2 (B), 5-LOX (C) and NF-kB (D) structures

One of the most important enzymes that acts for the occurrence of oxidative stress is myeloperoxidase. The active center of this enzyme is the following amino acids: LEU420, PHE407, PHE146, GLU116 and ALA421. According to the obtained data shown in Table 4, it was found that hypericin is the only highly selective inhibitor, the medium-selective ones included hyperoside, vitexin, rutin, clotrimazole and isovitexin. Low-selective inhibitors of myeloperoxidase included arbutin, catechin, apigenin, chlorogenic acid, lidocaine hydrochloride, ferulic acid, sodium diclofenac, caffeic acid, epigallocatechin-3-O-gallate, gallic acid and quercetin (table 2).

The next prooxidant enzyme that we decided to test is xanthine oxidase. Most literature sources say that this enzyme is responsible for the metabolism of hypoxanthine to casanthine, and is one of the causes of gout. However, during the oxidation of hypoxanthine to xanthine, secondary reaction products are released – free radicals, which are responsible for the initiation of oxidative stress. The study found that highly selective inhibitors include isovitexin, vitexin, rutin, clotrimazole, hypericin, hyperoside. Medium-selective inhibitors include arbutin, catechin, epigallocatechin-3-O-gallate, apigenin and lidocaine hydrochloride, while quercetin, gallic acid, chlorogenic acid, sodium diclofenac, caffeic acid and ferulic acid are low-selective inhibitors. The active center of the enzyme a xanthine oxidase was represented by the amino acids: FAD606, GLY260, THR262, ILE266, GLY265, ASN261, GLY260 (fig. 2).

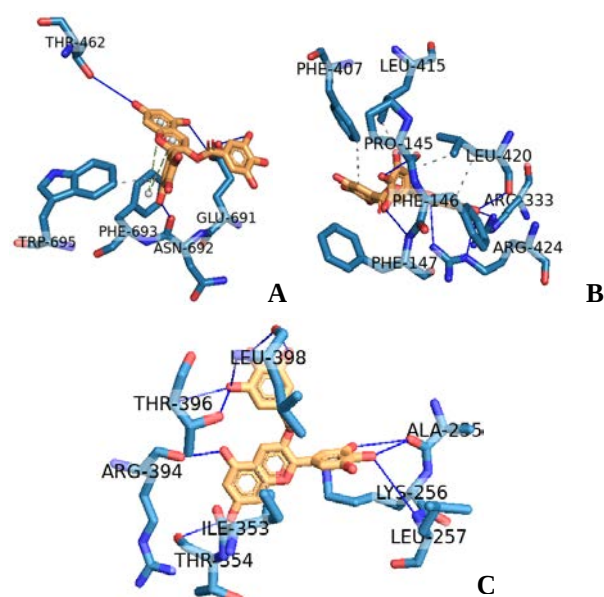


Fig. 2. Molecular interaction analysis of epigallocatechin-3-O-gallate with active center of NADPH oxidase (A), myeloperoxidase (B), xanthine oxidase (C) structures

The antioxidant activity of obtained anhydrous gel “Hypericum-Derm” was assessed by the potentiometric method with a “gold standard” – epigallocatechin-3-O-gallate. As result of the study, it was found that at a dose of 0,02 mole of phenolic compounds gel, the antioxidant activity of anhydrous gel “Hypericum-Derm” was $86,13 \pm 1,00$ mmol-equiv./m^{dry res.} that in 4.6 times higher of standard solution at same concentration epigallocatechin-3-O-gallate. According to the developed conditional classification of antioxidant activity according to Maslov (Maslo, 2021, p. 215–219), we determined that the anhydrous gel “Hypericum-Derm” at a dose of 0,02 mole of gel had a high level of antioxidant activity, whereas epigallocatechin-3-O-gallate had lower middle level of antioxidant power (table 3).

Anhydrous gel “Hypericum-Derm” significantly reduced paw edema by 94% compared to the control group from the first hour. Thereafter, paw edema was decreased by 93,00, 99,00 and 100,00% at 2, 3, and 4 hours, respectively, compared with control group. Treatment with anhydrous gel “Hypericum-Derm” was showed a significant reduction in edema at 1, 2, 3 and 4 hours compared with “Diclofenac” gel. Anhydrous gel “Hypericum-Derm” was reduced paw edema better than polyethylenglycol base. In the first hour, paw edema better at 42%, at the second hour – 32%, at the third hour – 31%, and at the fourth hour – 19% (table 4).

Table 1

Molecular docking of the identified compounds and anti-inflammatory drug standard diclofenac sodium with the COX-2, phospholipase A2, 5-LOX, Nf-kB

№	Ligand	Binding energy	Ki ^b	Binding site	Level of selectivity
		ΔGbind ^a (kcal/mol)	mmol		
1.	Clotrimazole	-13,57	0,00000011377	A: ALA199, ALA202, TYR385, TRP387, HIS388, LEU390, LEU391	High selectivity
2.	Hyperozide	-12,36	0,0000009	A: ALA199, LEU391, TRP387, TYR385, GLU203	High selectivity
3.	Rutin	-10,98	0,00000898	A: CYS37, ASN39, GLY45, CYS47, GLY135, GLY135, VAL155, ALA156	High selectivity
4.	Isovitexin	-10,89	0,00001042	A: TYR385, HIS386, TRP387, HIS388, TRP387, LEU390, LEU391, VAL447	High selectivity
5.	α-arbutin	-9,48	0,000113	A: ALA199, GLN203, TYR385, TRP387, LEU391, LEU390	High selectivity
6.	Lidocaine hydrochloride	-8,91	0,00029606	A: TYR385, TRP387, LEU390, LEU391	High selectivity
7.	Apigenin	-8,73	0,000398	A: ALA199, ALA202, GLN203, THR206, TRP387, LEU390, LEU391, TYR385	High selectivity
8.	(+)-catechin	-8,40	0,00069535	A: ALA199, ALA202, GLN203, TRP387, LEU390, THR206, TYR385	High selectivity
9.	Diclofenac sodium	-5,76	0,05977	A: ALA199, ALA202, GLN203, TRP387, LEU390, LEU390, TYR385, HIS388	Low selectivity
10.	Chlorogenic acid	-5,66	0,07041	A: GLN203, TYR385, HIS388, SER451, GLN454, HIS207, HIS386, HIS388	Low selectivity
11.	Caffeic acid	-5,48	0,09663	A: ILE124, THR149, ARG376, ALA378, ASP125, SER126, THR129, THR149, ARG150, ARG376, LYS532	Low selectivity
12.	Vitexin	-5,28	0,13459	A: VAL447, HIS207, THR212, TYR385, HIS388, SER451, GLN454, HIS386, HIS388	Low selectivity
13.	Quercetin	-4,59	0,42855	A: CYS36, ASN39, CYS41, PRO154, ALA156	Low selectivity
14.	Gallic acid	-4,2	0,83022	A: ILE124, SER126, GLN370, GLN 372, LYS532	Low selectivity
15.	Ferulic acid	-3,2	5,55	A: LEU391, PHE395, PHE404, LEU408, GLN203	Low selectivity
16.	Hypericin	—	—	—	Inactive
№	phospholipase A2				
1.	Rutin	-15,51	0,0000000043	A: ILE9, PHE22, LEU31, TYR69, PHE106, PRO18, LEU19, ASN23, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	High selectivity
2.	Hypericin	-15,34	0,00000000564	A: PHE22, PHE106, AS N23, TYR28, HIS48, ASP49, TYR69, PHE5	High selectivity
3.	Hyperozide	-14,05	0,00000005045	A: PHE5, PHE22, ASN23, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49, TYR69	High selectivity
4.	Vitexin	-13,89	0,00000006539	A: PRO18, PHE22, LEU31, CYS45, HIS48, ASP49, TYR69, HIS48, PHE22, ASN23	High selectivity

5.	Isovitexin	-12,36	0,00000087765	A: ARG6, GLY30, HIS48, ASP49, TYR69, LEU2, PHE5, ARG6, LEU19, ASN23	High selectivity
6.	Clotrimazole	-12,15	0,00000125	A: PHE22, PHE106, HIS48, ASP49, PHE5, HIS48	High selectivity
7.	Chlorogenic acid	-10,09	0,00004421	A: PHE5, ILE9, ASN23, TYR69, PRO18, TYR28, GLY30, GLY32, HIS48, ASP49, TYR69	High selectivity
8.	α -arbutin	-9,65	0,00008488	A: PHE22, PHE106, GLY30, CYS45, HIS48, TYR69	High selectivity
9.	(+)-catechin	-9,34	0,00014196	A: PHE5, ILE9, PHE22, HIS48, PHE106, PRO18, TYR28, GLY30, ASP49	High selectivity
10.	Apigenin	-8,57	0,00052654	A: PHE5, ILE9, PHE22, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	High selectivity
11.	Lidocaine hydrochloride	-8,05	0,00127	A: ILE9, PHE22, ASN23, HIS48, PHE106, PHE106	Middle selectivity
12.	Diclofenac sodium	-7,65	0,00248	A: PHE5, PHE22, HIS48, PHE106, TYR69	Middle selectivity
13.	Quercetin	-6,79	0,01062	A: PHE5, ILE9, PHE22, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	Middle selectivity
14.	Ferulic acid	-5,92	0,04545	A: PHE5, HIS48, PHE106, PHE22, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	Middle selectivity
15.	Caffeic acid	-5,83	0,05354	A: PHE5, ASN23, TYR28, GLY30, HIS48, ASP49	Low selectivity
16.	Gallie acid	-5,25	0,05452	A: PHE5, PHE106, PHE22, TYR28, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	Low selectivity
№	5-LOX				
1.	Hypericin	-11,92	0,00000182	A: THR66, ILE119, PHE123	High selectivity
2.	Isovitexin	-11,62	0,00000305	A: VAL70, ILE119, PHE123	High selectivity
3.	Vitexin	-11,44	0,00000412	A: VAL70, ILE119, PHE123	High selectivity
4.	Hyperozide	-11,12	0,00000707	A: PHE123, VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
5.	Clotrimazole	-10,79	0,00001243	A: PHE123, VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
6.	Apigenin	-7,38	0,00392	A: PHE123, ILE110, THR66	High selectivity
7.	α -arbutin	-7,33	0,00422	A: VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
8.	Quercetin	-6,45	0,01857	A: ILE119, THR66	Middle selectivity
9.	Diclofenac sodium	-6,00	0,03982	A: VAL81, ALA84, LEU11, ILE14, VAL15, LEU88	Middle selectivity
10.	(+)-catechin	-4,55	0,46333	A: TYR64, LEU68, VAL61, PRO65	Low selectivity
11.	Lidocaine hydrochloride	-4,36	0,63676	A: ASP62, ALA63, TYR112, ILE113, LYS116, ILE119, LEU120, PHE123	Low selectivity
12.	Gallie acid	-4,20	0,83022	A: ASN23, PHE26, VAL61, ASN23, ASN57, CYS60, VAL61, TYR64, ARG94	Low selectivity
13.	Ferulic acid	-3,20	5,55	A: VAL70, ILE119, PHE123, THR66	Low selectivity
14.	Caffeic acid	-2,72	10,17	A: LEU68, PRO65, VAL61, TYR64	Low selectivity
15.	Rutin	—	—		Inactive
16.	Chlorogenic acid	—	—		Inactive
№	Nf-kB				
1.	Hypericin	-7,24	0,00497	A: ARG57, GLU63, PHE58, LYS244, ASP242, HIS144, TYR60, LYS244	Middle selectivity
2.	Vitexin	-7,06	0,00668	A: LYS244, TYR60, HIS144, THR146, LYS147	Middle selectivity

3.	Isovitexin	−6,42	0,0198	A: LYS244, TYR60, HIS144, THR146, LYS147	Middle selectivity
4.	Rutin	−5,16	0,16479	A: LYS244, PRO246, ALA245, TYR60, HIS144, SER211, LEU210, LYS147, ASP209, MET208	Low selectivity
5.	Clotrimazole	−5,11	0,17947	A: PRO51, ASP238, LYS52, ALA73, GLN50, ASP238, ARG54, GLN53	Low selectivity
6.	α -arbutin	−5,05	0,19708	A: LYS52, ALA73, PRO51, GLN50, ALA 73, ASP238, ARG53, ARG54	Low selectivity
7.	(+)-catechin	−4,82	0,29324	A: LEU210, LYS147, HIS144, LYS148, TYR60,	Low selectivity
8.	Apigenin	−4,61	0,41778	A: LEU210, LYS147, LYS148, HIS144, THR146, TYR60,	Low selectivity
9.	Ferulic acid	−4,45	0,55163	A: LYS147, LEU210, THR146, HIS144, TYR60	Low selectivity
10.	Gallic acid	−4,43	0,56509	A: LEU210, TYR60, HIS144, LYS147	Low selectivity
11.	Caffeic acid	−4,25	0,77275	A: VAL145, HIS144, TYR60, THR146, LYS147, LYS148	Low selectivity
12.	Hyperozide	−4,24	0,77668	A: ASP238, PRO51, GLN53, GLU341, LYS52, ALA73, GLU341	Low selectivity
13.	Lidocaine hydrochloride	−4,00	1,18	A: ASP238, PRO51, GLN53, GLU341, LYS52, ALA73, GLU341	Low selectivity
14.	Diclofenac sodium	−3,90	1,38	A: TYR50, HIS144, LEU210, VAL145, THR146, LYS147	Low selectivity
15.	Quercetin	−3,61	2,28	A: LYS145, LYS147, LEU210, THR146, THR60, HIS144	Low selectivity
16.	Chlorogenic acid	−3,38	3,32	A: LYS244, TYR60, HIS144, THR146, LYS147	Low selectivity

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.

Table 2

Molecular docking of the identified compounds and anti-antioxidant drug standard epigallocatechin-3-O-gallate with the NADPH oxidase, myeloperoxidase, xanthine oxidase

NADPH oxidase					
№	Ligand	Binding energy	K_i^b	Binding site	Level of selectivity
		ΔG_{bind}^a (kcal/mol)	mmol		
1.	Hypericin	−11,64	0,00000208	A: PRO694, TRP698, FAD801	High selectivity
2.	Isovitexin	−11,51	0,00000366	A: ARG573, SER425, ARG473, TRP580, ASN572, GLY537, ALA536, TRP695, LEU696, PRO670	High selectivity
3.	Clotrimazole	−11,10	0,00000736	A: PRO460, FAD801, TRP695, PRO694	High Selectivity
4.	Hyperozide	−9,81	0,00006497	A: ARG573, SER425, ARG473, TRP580, ASN572, GLY537, ALA536, TRP695, LEU696, PRO670	High selectivity
5.	Vitexin	−7,71	0,00224	A: ARG573, SER425, ARG473, TRP580, ASN572, GLY537, ALA536, TRP695, LEU696, PRO670	Medium selectivity
6.	(+)-catechin	−7,15	0,00572	A: CYS668, PHE667, PHE693, PRO542, FAD801, THR462, GLU691, TYR445, THR520, PRO520, SER522, PRO521, THR462, FAD801	Medium selectivity
7.	α -arbutin	−6,97	0,0078	A: THR520, PRO542, CYS668, PHE693, ASN692, GLU691, THR520, TRP695, ASN692	Medium selectivity

8.	Apigenin	-6,80	0,01043	A: LYS548, TRP580, PHE581, GLU579, VAL582, LEU584, GLU583	Medium selectivity
9.	Lidocaine hydrochloride	-6,43	0,01934	A: LYS548, TRP580, PHE581, GLU579, VAL582, LEU584, GLU583	Medium selectivity
10.	Rutin	-6,37	0,002154	A: PRO521, PHE693, FAD801, ASN692, TRP695, PRO694, THR520	Medium selectivity
11.	Epigallocatechin-3-O-gallate	-5,97	0,04237	A: PRO521, PHE693, FAD801, ASN692, TRP695, PRO694, THR520	Medium selectivity
12.	Chlorogenic acid	-5,75	0,06077	A: THR520, PRO542, PHE693, THR462, FAD801, ASN692	Low selectivity
13.	Quercetin	-5,51	0,09072	A: TRP580, GLU579, PHE 581, LEU584, LYS548, GLY583, GLY579	Low selectivity
14.	Ferulic acid	-4,99	0,21929	A: LYS548, LEU584, PHE581, TRP580, GLU579, GLU583	Low Selectivity
15.	Gallic acid	-4,86	0,27261	A: GLU579, TRP580, PHE 581, VAL582, GLU583, LEU584, LYS546	Low selectivity
16.	Caffeic acid	-4,85	0,27626	A: GLU579, TRP580, PHE 581, VAL582, GLU583, LEU584, LYS546	Low selectivity
17.	Diclofenac sodium	-4,76	0,3245	A: PHE581, HIS476, TRP580, LEU423, PHE581, LEU584, GLU583	Low selectivity
№	myeloperoxidase				
1.	Hypericin	-9,19	0,0001850	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, SER110	High selectivity
2.	Hyperozide	-8,06	0,00123	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, SER110	Medium selectivity
3.	Vitexin	-7,78	0,00200	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, SER110	Medium selectivity
4.	Rutin	-7,6	0,00269	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, ALA421	Medium selectivity
5.	Clotrimazole	-7,59	0,00274	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, ALA421, SER110	Medium selectivity
6.	Isovitexin	-6,42	0,00277	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Medium selectivity
7.	α -arbutin	-6,08	0,03515	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Low selectivity
8.	(+)-catechin	-5,57	0,08306	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Low selectivity
9.	Apigenin	-5,39	0,11279	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Low selectivity
10.	Chlorogenic acid	-5,19	0,15696	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, ALA220,	Low selectivity
11.	Lidocaine hydrochloride	-4,72	0,34692	C: LEU420, RHE407, RHE146, ALA220, GLU116	Low selectivity
12.	Ferulic acid	-4,65	0,3912	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Low selectivity
13.	Diclofenac sodium	-4,65	0,3873	C: LEU420, RHE407, RHE146, ALA115, GLU116	Low selectivity
14.	Caffeic acid	-4,53	0,48171	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, ALA115	Low selectivity
15.	Epigallocatechin-3-O-gallate	-4,52	0,49	C: LEU420, RHE407, RHE146, ALA115, GLU116	Low selectivity
16.	Gallic acid	-4,41	0,58473	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116	Low selectivity
17.	Quercetin	-3,3	3,79	C: LEU420, RHE407, RHE146, GLU116, ALA115	Low selectivity
№	xanthine oxidase				
1.	Isovitexin	-11,31	0,00000515	A: Arg426, ILE358, FAD606, SER356, ARG394, ILE266, GLU263	High selectivity
2.	Vitexin	-10,82	0,00001172	A: ARG426, ILE358, SER359, FAD606, SER356, ASN351, THR282, GLU263, ILE266	High selectivity

3.	Rutin	−10,43	0,00002253	A: FAD606, GLU263, ARG394, THR354, ILE353, LEU396, THR396, LYS395	High selectivity
4.	Clotrimazole	−9,58	0,00009497	A: GLU263, ARG426, SER356, SER359, ILE358, FAD606, SER359	High selectivity
5.	Hypericin	−9,41	0,00012756	A: SER356, ILE358, FAD606, ARG426, GLU263, ILE266	High selectivity
6.	Hyperozide	−8,61	0,00048606	A: VAL345, VAL259, ALA282, ALA302, CYS303, ASN288, ALA304, SER307	High selectivity
7.	α-arbutin	−7,68	0,00235	A: FAD606, ASN351, THR354, SER356, ARG426, THR262, GLU263	Medium selectivity
8.	(+)-catechin	−7,43	0,0036	A: FAD606, LEU257, LYS256, ALA255, LYS249, GLY399, LEU398, GLU402	Medium selectivity
9.	Epigallocatechin-3-O-gallate	−7,30	0,00445	A: FAD606, LEU257, LYS256, ALA255, LYS249, GLY399, LEU398, GLU402	Medium selectivity
10.	Apigenin	−6,84	0,00968	A: THR262, GLU263, THR354, ASN351, ARG426, THR262, SER356, FAD606	Medium selectivity
11.	Lidocaine hydrochloride	−6,52	0,01666	A: FAD606, THR396, LEU257, LYS256, ALA255, LYS249, PRO400, GLY399, LEU398, THR396	Medium selectivity
12.	Quercetin	−5,8	0,05629	A: FAD606, THR396, LEU257, LYS256, ALA255, LYS249, PRO400, GLY399, LEU398, THR396	Low selectivity
13.	Gallic acid	−4,86	0,27261	A: FAD606, LEU257, LYS256, ALA255, LYS249, THR396, LEU398, ILE353, LYS395	Low selectivity
14.	Chlorogenic acid	−4,7	0,35986	A: SER306, SER307, ALA304, SER344, ASN288	Low selectivity
15.	Diclofenac sodium	−4,17	0,88351	A: FAD606, GLY260, THR262, ILE266, GLY265, ASN261, GLY260	Low selectivity
16.	Caffeic acid	−4,03	1,11	A: ARG426, SER356, ILE358, SER359, FAD606, ASN351	Low selectivity
17.	Ferulic acid	−4,01	1,16	A: LYS343, LYS340, GLU309, SER306, LEU313	Low selectivity

Notes: ΔGbind – free-binding energy, Ki – concentration inhibited 50% of enzyme activity, green colour – high selective, yellow colour – medium selective, red colour – low selective

Inflammation and oxidative stress are always found in many chronic diseases: diabetes mellitus, hypertension, atherosclerosis, Alzheimer's disease, cancer and aging (Biswas, 2016, p. 1–9). During the inflammatory process, neutrophils and macrophages produce a large number of free radicals to kill the invading foreign agent (Fan, 2013, p. 176–185). In the course of studies, it was found that in addition to phagocytic cells, non-phagocytic cells are also capable of producing free radicals. Thus, recent studies have shown that IL-6 produces free

radicals due to the expression of NADPH oxidase (Li, 2015, p. 1031–1048). Therefore, the “ideal” anti-inflammatory drug should inhibit not only pro-inflammatory enzymes, but also pro-oxidant ones.

The next step of our research was to sum up obtained data mentioned before. All compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” were conditionally divided into two categories (Table 5, 6). The first category included compounds that had a high selectivity for the active site, and the second category included compounds that had medium

Table 3

Antioxidant activity of the anhydrous gel “Hypericum-Derm”, n = 5 (M±SD)

Drug	Dose, molar concentration	Antioxidant power, mmol-equiv./m _{dry res.}	Conditional terms of antioxidant activity
anhydrous gel “Hypericum-Derm”	0,02 ^a	86,13±1,00 ¹	High
Epigallocatechin-3-O-gallate	0,02 ^a	20,26±0,10 ²	Lower middle

Notes: M – average number, SD – standard deviation, a – molar concentration calculated in gallic acid, different numbers indicate significant effect at the significance level of p ≤ 0,05.

and low selectivity. This compound separation approach was necessary to clearly identify compounds that interact highly effectively with proinflammation and prooxidant mechanisms and which compounds work below this level. According to the obtained data shown in Table 5, it can be concluded that no compound is capable of blocking all proinflammatory enzymes, only a combination of compounds has the ability to stop the development of the inflammatory process. Isovitexin, hyperoside, clotrimazole, arbutin, and apigenin are the main compounds that are capable of blocking most of the proinflammatory enzymes, except for the mechanism – NF-kB. In second place are compounds that block 2 of the 4 selected enzymes, namely: vitexin, rutin, hypericin, catechin. Also, during the molecular docking, it was found that quercetin, caffeic acid, ferulic acid, chlorogenic acid and gallic acid are not presented anywhere as highly selective inhibitors of proinflammatory enzymes. This list of compounds also includes the popular “gold standard” in medicine – sodium diclofenac.

According to the results of the study shown in table 5, it was found that none of the compounds is a highly selective inhibitor of NF-kB. NF-kB is activated by procytokines IL-1 and TNF- α , and is the body's response to the development of chronic diseases such as rheumatoid arthritis, ulcers, asthma, multiple sclerosis (Fan, 2013, 176–185). A wound is an acute inflammatory process, of course, there is a case when it goes into a chronic stage, for example, with diabetes mellitus. In this case, systemic highly selective inhibitors of NF-KB should be used, in acute inflammatory processes this intake of inhibitors is inappropriate. Thus, the composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” is theoretically capable of inhibiting all key targets of acute inflammation.

Table 6 shows the summarized results of molecular docking of prooxidant enzyme inhibition of the main components of the anhydrous gel “Hypericum-Derm”. The study found that hypericin is the only compound that blocks all key prooxidant enzymes, in second place are isovitexin, hyperoside, which blocks two of the three targets, in third place are rutin, quercetin, lidocaine hydrochloride and clotrimazole, which block one of the three mechanisms. All other compounds are not capable of highly selectively inhibiting any prooxidant enzyme, including the popular “gold standards” in medicine and science – sodium diclofenac and epigallocatechin-3-O-gallate.

Therefore, we can conclude that the composition of the non-ionic gel “Hypericum-Derm” not only inhibits all targeted pro-inflammatory enzymes, but also pro-oxidant ones, which indicates theoretical evidence of blocking all important mechanisms of inflammation and oxidative stress development in a wound.

We have evaluated the antioxidant effect of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” and the “gold standard” – epigallocatechin-3-O-gallate in one molar concentration of 0,02 mol. Some readers may have a question about the use of molar concentrations, and not “%” or “mg / ml” when comparing antioxidant activity. This is due to the fact that when comparing in one concentration, for example in “%”, the compounds under study will have a different number of molecules, since each compound has its own individual molecular weight, and therefore, such a comparison of pharmacological activity will be “incorrect” from our point of view, since one compound will have more molecules, and the other – less.

Based on the results of the study, it was found that the anhydrous gel “Hypericum-Derm” has a higher antioxidant activity than the solution of epigallocatechin-3-O-gal-

Table 4

Anti-inflammatory activity of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” on the carrageenan edema model, n = 6 (M $\pm$ m)

Experimental conditions	Parameter	Dynamics of inflammation development, hours			
		1	2	3	4
Control pathology (CP)	ΔV	0,47 $\pm$ 0,05	0,84 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,11	1,16 $\pm$ 0,12
Polyethyleneglycol base	ΔV	0,21* $\pm$ 0,02	0,32* $\pm$ 0,03	0,35* $\pm$ 0,04	0,23* $\pm$ 0,02
	AA, %	55,0	63,0	68,0	81,0
Diclofenac gel, 5%	ΔV	0,44*/* $\pm$ 0,04	0,78*/* $\pm$ 0,08	0,65*/* $\pm$ 0,07	0,48*/* $\pm$ 0,05
	AA, %	6,38	7,14	41,00	58,0
anhydrous gel “Hypericum-Derm”	ΔV	0,03*/* $\pm$ 0,01	0,06*/* $\pm$ 0,01	0,01*/* $\pm$ 0,01	0,00*/* $\pm$ 0,01
	AA, %	94,0	93,0	99,0	100,0

Notes: 1* p $\leq$ 0,05 – the level of statistical significance of the CP group;

2. ** p $\leq$ 0,05 – reliable values for the preparation: polyethyleneglycol base;

3. # p $\leq$ 0,05 05 – reliable values of the drug diclofenac gel;

4. AA – anti-inflammatory activity;

5. ΔV – size of the edema;

6. n – number of animals in group.

Table 5

Schematic classification of anti-inflammatory drug standards alongside main compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” into two categories

№	Compound	COX-2	phospho lipase A2	5-LOX	Nf-kB	Number of closed key enzyme of inflammation
Drug standard						
1.	Diclofenac sodium					0
Compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm”						
1.	Vitexin					2
2.	Isovitexin					3
3.	Hyperoside					3
4.	Rutin					2
5.	Quercetin					0
6.	Hyperecin					2
7.	(±)-catechin					2
8.	Caffeic acid					0
9.	Ferulic acid					0
10.	Chlorogenic acid					1
11.	Lidocaine hydrochloride					1
12.	Clotrimazole					3
13.	α-arbutin					3
14.	Apigenin					3
15.	Gallic acid					0

Notes: green colour – high level of selectivity; red colour – lower and medium of selectivity.

Table 6

Schematic classification of antioxidant drug standards alongside main compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm” into two categories

№	Compound	NADPH oxidase	myeloperoxidase	xanthine oxidase	Number of closed key enzyme of antioxidant protection
Drug standard					
1.	Diclofenac sodium				0
2.	Epigallocatechin-3-O-gallate				0
Compounds of anhydrous gel “Hypericum-Derm”					
1.	Vitexin				1
2.	Isovitexin				2
3.	Hyperoside				2
4.	Rutin				1
5.	Quercetin				1
6.	Hyperecin				3
7.	(±)-catechin				0
8.	Caffeic acid				0
9.	Ferulic acid				0
10.	Chlorogenic acid				0
11.	Lidocaine hydrochloride				1
12.	Clotrimazole				1
13.	α-arbutin				0
14.	Apigenin				0
15.	Gallic acid				0

Notes: green colour – high level of selectivity; red colour – lower and medium of selectivity.

late in the same concentration. In our opinion, this is due to the fact that the anhydrous gel is a complex preparation that contains different groups of phenolic compounds from flavonoids to anthracene derivatives, so the complex of phenolic compounds more actively restores Fe^{3+} ions than epigallocatechin-3-O-gallate alone.

Inflammation is the body's response to an external or internal stimulus. This reaction is quite complex and always goes hand in hand with oxidative stress. To assess the anti-inflammatory activity, we chose the carrageenan model on the rat paw, since this model reveals the main mechanisms of the inflammatory process. According to the canonical pathway of inflammation development on the carrageenan model, it is known that serotonin and histamine are active in the first hour of inflammation, cytokines in the second hour, and prostaglandins, namely COX-2, from the 3rd to the 5th hour. Based on the above results, we can say for sure that the anhydrous gel "Hypericum-Derm" inhibits all inflammation mechanisms, and it was also found that

the polyethylene oxide base itself works well at all stages of inflammation.

When comparing theoretical and experimental results, one can say about the comparison of "theories" with "practice", what to say about the importance of the developed concepts of theoretical evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activity of new drugs, as well as further development of concepts not only in the creation of external dosage forms, but also for internal systemic administration.

Conclusions. 1. According to theoretical studies, it was shown that neither the "gold standard" sodium diclofenac nor the natural compound are capable of highly selectively inhibiting all key targets of proinflammatory enzymes, but in the case of prooxidant enzymes, one substance was found that highly selectively inhibits all targets – hypericin.

2. Experimental results showed that the anhydrous gel "Hypericum-Derm" actively inhibits all stages of inflammation on the carrageenan model, and possess a high antioxidant activity.

BIBLIOGRAPHY

- Biswas S. K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 1–9. DOI: 10.1155/2016/5698931.
- CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins / T. Tian et al. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 46 (W1), W363 – W367. DOI: 10.1093/nar/gky473.
- Fan Y., Mao R., Yang J. NF- κ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein & Cell*. 2013. T. 4. 3. P. 176–185. DOI: 10.1007/s13238-013-2084-3.
- Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020 / K. Gumeniuk et al. *BMC Surgery*. 2023. Vol. 23. 1. DOI: 10.1186/s12893-023-01919-6.
- Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. 3. P. 644. DOI: 10.3390/biomedicines12030644.
- Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2008. Vol. 24. 1. DOI: 10.1002/0471250953.bi0814s24.
- PubChem 2025 update / S. Kim et al. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53 (D1), D1516 – D1525. DOI: 10.1093/nar/gkae1059.
- Reciprocal activation between IL-6/STAT3 and NOX4/Akt signalings promotes proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells / J. Li et al. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. 2. P. 1031–1048. DOI: 10.18632/oncotarget.2671.
- Shah A., Amini-Nik S. The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. 5. P. 1068. DOI: 10.3390/ijms18051068.
- Stefanova O. V. Preclinical studies of medicinal products: method. guidance. Kharkiv : Vidavnychy dim "Avitsena", 2001. 258 p.
- Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract / O. Y. Maslov et al. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021. Vol. 14. 2. P. 215–219. DOI: 10.14739/2409-2932.2021.2.233306.
- The discovery and development of topical medicines for wound healing / E. Öhnstedt et al. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2019. Vol. 14. 5. P. 485–497. DOI: 10.1080/17460441.2019.1588879.
- 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 / O. Maslov et al. *Fitoterapia*. 2025. 3. P. 175–194. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-3-175.
- TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP / Y. P. Han et al. *Journal of Cell Science*. 2001. Vol. 114. 1. P. 131–139. DOI: 10.1242/jcs.114.1.131.
- Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S.K Burley et al. *NucleicAcids Research*. 2025. Vol. 53 (D1), D564 – D574. DOI: 10.1093/nar/gkae1091.

REFERENCES

- Biswas, S.K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>.
- Burley, S.K., Bhatt R., Bhikadiya C., Bi C., Biester A., & Biswas P. (2025). Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank. *NucleicAcids Research*, 53 (D1), D564 – D574. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091>

- Fan, Y., Mao, R., & Yang, J. (2013). NF- κ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein & Cell*, 4 (3), 176–185. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2084-3>.
- 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. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01919-6>.
- Han, Y.P., Tuan, T.L., Wu, H., Hughes, M., & Garner, W.L. (2001). TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP. *Journal of Cell Science*, 114 (1), 131–139. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.1.131>.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., & He, S. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, 53 (D1), D1516 – D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1059>.
- Kondža, M., Brizić, I., & Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*, 12 (3), 644. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644>.
- Li, J., Lan, T., Zhang, C., Zeng, C., Hou, J., Yang, Z., Zhang, M., Liu, J., & Liu, B. (2015). Reciprocal activation between IL-6/STAT3 and NOX4/Akt signalings promotes proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*, 6 (2), 1031–1048. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2671>.
- Maslov, O.Y., Kolisnyk, S.V., Komisarenko, M.A., Altukhov, A.A., Dynnyk, K.V., & Stepanenko, V.I. (2021). Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14 (2), 215–219. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306>.
- Maslov, O., Komisarenko, M., Minukhin, V., Osolodchenko, T., Kolisnyk, s., & Komisarenko, A. (2025). 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. *Fitoterapia*, (3), 175–194. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-175>.
- Morris, G.M., Huey, R., & Olson, A.J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 24 (1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>.
- Öhnstedt, E., Lofton Tomenius, H., Vågesjö, E., & Phillipson, M. (2019). The discovery and development of topical medicines for wound healing. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14 (5), 485–497. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1588879>.
- Shah, A., & Amini-Nik, S. (2017). The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (5), 1068. <https://doi.org/10.3390/ijms18051068>.
- Stefanova, O.V. (2001). Preclinical studies of medicinal products: method. guidance. Kiev: Vidavnychy dim “Avitsena”.
- Tian, W., Chen, C., Lei, X., Zhao, J., & Liang, J. (2018). CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Research*, 46 (W1), W363 – W367. <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>.

Стаття надійшла до редакції 08.09.2025

Стаття прийнята до друку 13.11.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Haltseva O.V. – experimental research, collection and analysis of literature;

Maslov O.Yu. – experimental research, collection of results, correction of the article, writing manuscript;

Komisarenko M.A. – experimental research, collection and analysis of literature;

Kolisnyk S.V. – participation in the writing and editing of the article;

Derymedvid L.V. – experimental research, idea, collection and analysis of literature;

Yudkevych T.K. – experimental research, methodology;

Lebedinets I.O. – experimental research, methodology;

Naboka O.I. – methodology, conclusions.

Email address for correspondence with the authors: alexmaslov392@gmail.com

ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ У ЖУРНАЛІ «ФІТОТЕРАПІЯ, ЧАСОПИС»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, виданню журналу «Фітотерапія, часопис», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті у журналі «Фітотерапія, часопис»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково у мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) надає довідку про перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(М.П. наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)

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, 04108, 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 № 3 від 25 грудня
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: E1 (091) Біологія та біохімія, I2 (222)
Медицина, I7 (227) Терапія та реабілітація
(за спеціалізаціями), I8 (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: 29 грудня 2025 р.
Формат 60×84/8.
Ум. друк. арк. 35,10.
Зам. № 0126/040
Наклад – 100 прим.

Дизайн та верстка Михальченко М. С.
Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

Адреса редакції:
04108, 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”
(04108, 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. 3 as of December 25, 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: 29.12.2025

Paper size 60×84/8.

Conventional printed sheet. 35,10.

Order No. 0126/040

Print run – 100 copies

Design and layout: Mykhalchenko M. S.
Publisher and printing office – Publishing House “Helvetica”
6/1 Inhlezi St, Odesa, 65101
Tel: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua

Certificate of a publishing entity
ДК No. 7623 dated 22.06.2022

Editorial office address:

Chervonopolska St., building 2B, Kyiv, Ukraine, 04108
Tel: +38 (068) 824 76 08, +38 (050) 353 03 26
E-mail:
editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua
phitotherapy.chasopys@gmail.com