

О.О. Нікітіна\*,   
Д.С. Циба 

## ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ФІТОСПОЛУК *VASORA MONNIERI* (L.) WETTST (огляд літератури)

Київський національний університет технологій і дизайну  
вул. Мала Шияновська, 2, Київ, 01011, Україна  
Kyiv National University of Technologies and Design  
Mala Shyianovska str., 2, Kyiv, 01011, Ukraine  
\*e-mail: nikitinap1046@gmail.com

**Цитування:** *Медицині перспективи*. 2024. Т. 29, № 3. С. 48-58

**Cited:** *Medicini perspektivi*. 2024;29(3):48-58

**Ключові слова:** *Vasora monnieri*, фітосполуки, бакозиди, ноотропні властивості, когнітивні порушення  
**Key words:** *Vasora monnieri*, phytocompounds, bacosides, nootropic properties, cognitive disorders

**Реферат.** **Терапевтичний потенціал фітосполук *Vasora monnieri* (L.) Wettst (огляд літератури).** Нікітіна О.О., Циба Д.С. Метою роботи було оцінювання фармакологічних ефектів і терапевтичного потенціалу окремих сполук й екстрактів *Vasora monnieri* (В. Моннієрі) на основі проаналізованих даних наукової періодики щодо хімічного складу та біологічної дії. Теоретично значущими дослідженнями були матеріали за останні п'ять років з наукометричних баз PubMed та Google Scholar, що стосуються хімічного складу та біологічної дії екстрактів на основі В. моннієрі та їхніх окремих складових. Пошуковий запит здійснювався за латинською назвою рослини, виключаючи публікації, що стосуються ботанічних досліджень. В окремих пошукових запитах для встановлення структури і поширення певних фітосполук у базі PubChem використовували їх назви. Для прогнозування терапевтичного потенціалу використовували веб-сервер SuperPred. Авторами проаналізовано хімічний склад екстрактів, надано структурні і фармакологічні характеристики бакозидів та їх агліконів: бакозину і юубогеніну, кукурбітацину Е, лоліоліду, бетулінової та азіатикової кислот і флавоноїду ороксіндину. Охарактеризовано й проілюстровано механізм дії бакозиду проти  $\beta$ -амілоїду. За допомогою машинного навчання обраховано перспективи використання основних сполук бакопи для створення препаратів за АТС-класифікацією, наведено їхню біологічну дію та альтернативні рослинні джерела. З'ясовано, що експериментальні дослідження цілісних водних або спиртових екстрактів В. моннієрі на тваринах підтверджують ефект покращення когнітивних функцій. Не було виявлено токсичності екстракту для людини. Численні клінічні випробування показують ефективність використання екстрактів під час лікування ангедонії, депресії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, деменції та гіперактивності. Аналіз клінічних досліджень в Україні показує, що препарати на основі В. моннієрі можна використовувати в комплексній терапії когнітивних розладів, пов'язаних з дисциркуляторною енцефалопатією в дорослих і перинатальним ураженням ЦНС у дітей. Ураховуючи амфіфільність бакозидів і нетоксичність екстрактів, можна залучити їх до розроблення різних лікарських форм з широким спектром терапевтичного застосування. Перспективним є подальше вивчення фармакологічної дії В. моннієрі й розроблення на її основі технології препаратів твердих і рідких лікарських форм.

**Abstract.** **Therapeutic potential of phytocompounds of *Vasora monnieri* (L.) Wettst (literature review).** Nikitina O.O., Tsyba D.S. The aim of the work was to evaluate the pharmacological effects and therapeutic potential of individual compounds and extracts of *V. monnieri* based on the analysis of data from scientific periodicals regarding chemical composition and biological action. Theoretically significant were the studies of the materials of the scientific-metric database PubMed and Google Scholar over the last five years regarding the chemical composition and biological action of extracts based on *V. monnieri* and their individual components. The search query was carried out by the Latin name of the plant, with the exception of publications related to botanical research. In separate PubChem searches, names of individual phytocompounds were used to establish structure and distribution in plants. The SuperPred web server was used to predict therapeutic potential. The authors analyzed the chemical composition of the extracts, presented the structural and pharmacological characteristics of bacosides and their aglycones: bacosin and juubogenin, cucurbitacin E, loliolide, betulinic and asiatic acids and the flavonoid oroxindin. The mechanism of action of bacoside on  $\beta$ -amyloid is characterized and illustrated. Using machine learning, the prospects for using the main compounds of bacopa to create drugs were calculated taking into account the ATC classification, their biological effects and alternative plant sources were given. Experimental animal studies of whole aqueous or ethanolic extracts of *V. monnieri* have been found to support a cognitive enhancement effect. The extract was not toxic to humans. Numerous clinical trials show the effectiveness of the use of extracts in the treatment of anhedonia, depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia and

*hyperactivity. An analysis of clinical studies in Ukraine shows that drugs based on B. monnieri can be used in the complex treatment of cognitive impairment associated with dyscirculatory encephalopathy in adults and perinatal CNS damage in children. Considering the amphiphilicity of bacosides and the non-toxicity of extracts, they can be involved in the development of various dosage forms with a wide range of therapeutic applications. Further study of the pharmacological action of B. monnieri and the development of drug technology for solid and liquid dosage forms based on it are promising.*

Лікарські рослини надають великі відновлювальні ресурси фармакологічних інгредієнтів, які можна успішно застосовувати в терапії багатьох захворювань. Ці рослини відіграють значну роль у розвитку медицини й фармації різних країн [1]. Близько 80000 видів квіткових рослин використовуються для отримання лікарських засобів рослинного походження, водночас фармакологічна активність описана приблизно лише у 12000 фітосполук. *Vasopa monnieri* (L.) Wettst протягом 3000 років відома в індійській традиційній аюрведичній системі як «Brahmi» і використовується для поліпшення пам'яті [2]. Останніми роками *B. monnieri* активно вивчається, що зумовлено рядом причин: невимогливістю рослини до умов вирощування й легкодоступністю сировини; екстракти рослини займають значну частку ринку рослинної сировини Американського й Азійсько-Тихоокеанського регіонів [3], але ще мало відомі в Європі й Україні; масштабною медико-соціальною проблемою когнітивних порушень у похилому віці; зростанням схильності пацієнтів і, як наслідок, лікарів до використання натуральних рослинних препаратів без можливих недоліків синтетичних засобів.

Метою роботи було оцінювання фармакологічних ефектів і терапевтичного потенціалу окремих сполук і екстрактів *B. monnieri* на основі проаналізованих даних наукової періодики щодо хімічного складу та біологічної дії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Теоретично значущими для нашого дослідження були матеріали 52 наукових публікацій за останні п'ять років з наукометричних баз PubMed (157 закордонних публікацій) та Google Scholar (1200 закордонних та вітчизняних публікацій), що стосуються хімічного складу та біологічної дії екстрактів на основі *B. monnieri* та їхніх окремих складових. Пошуковий запит здійснювався за латинською назвою рослини, включаючи публікації, що стосуються ботанічних досліджень. В окремих пошукових запитах для встановлення структури й поширення певних фітосполук у базі PubChem використовували їх назви. Для прогнозування терапевтичного потенціалу використовували веб-сервер SuperPred [53], який базується на моделі машинного навчання з використанням логістичної регресії та відбитків пальців Моргана довжиною 2048. Висновки

робили методом узагальнення проаналізованого наукового матеріалу. Дослідження схвалено на засіданні комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень Київського національного університету технологій та дизайну (витяг з протоколу № 2 від 20 червня 2024 року).

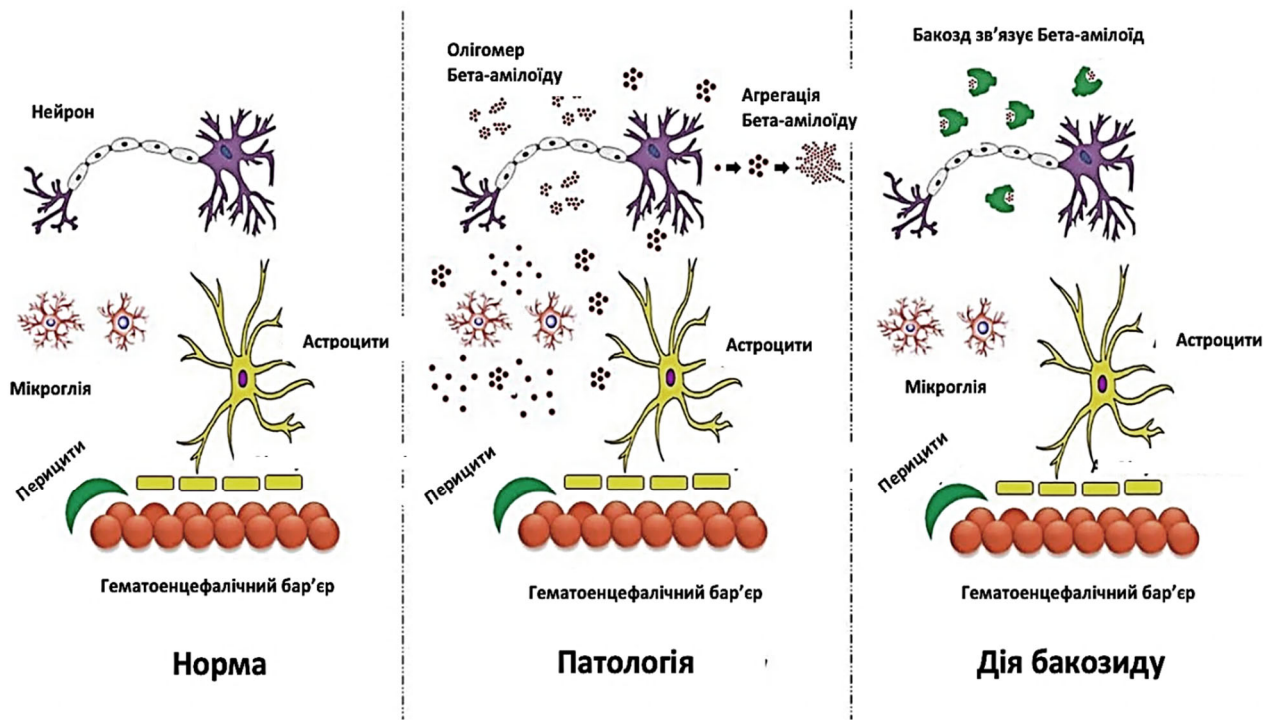
#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Екстракти *B. monnieri* (бакопа) містять численні біоактивні сполуки, серед них: іридоїди, сапоніни, стеринові глікозиди, алкалоїди, фенольні сполуки, цукри, амінокислоти тощо [4]. Ці сполуки відіграють важливу роль у проявленні когнітивних ефектів, мають значну антиоксидантну дію та сприяють захисту ДНК від пошкодження [3], завдяки чому можуть мати широке клінічне значення [5]. Для обґрунтування їхніх когнітивних ефектів були запропоновані різні механізми дії, включаючи інгібування ацетилхоліністерази, зниження токсичності β-амілоїду, антиоксидантну нейропротекцію, модуляцію нейромедіаторів (ацетилхоліну, 5-гідрокситриптаміну, дофаміну), активацію ацетилтрансферази та посилення церебрального кровотоку [6]. Основними фітосполуками, що надають бакопі унікальних властивостей ноотропного засобу, є сапоніни. Найбільша група представлена тритерпеновими тетрациклічними сапонінами дамранового типу, речовини схожої будови зустрічаються в лікарських рослинах з адаптогенними властивостями: женьшені й гіностемі. Тетрациклічні сапоніни значно рідше зустрічаються в природі, ніж пентациклічні. Останні також наявні в екстрактах трави бакопи і за будовою належать до групи лупану. Окрему групу сапонінів складають кукурбітацини, вони зумовлюють гіркий смак екстракту бакопи й відомі в рослинах родини *Cucurbitaceae* [7].

Хоча різні тритерпенові сполуки добре поширені в царстві рослин, *B. monnieri* є єдиним рослинним джерелом бакозидів, що належать до тетрациклічних сапонінів дамранового типу, тому ці сполуки виступають хемотаксономічними маркерами роду *Vasopa*. Бакозид-А структурно представляє собою глікозид, що містить аглікон і цукрову частину та проявляє амфифільність, поверхневу активність на межі водної і гідрофобної фаз. На сьогодні ідентифіковано та охарактеризовано 12 аналогів бакозидів, що відомі як бакопазиди I-XII. Більшість цих сполук належить

до монодесмозидів, тобто має цукрові ланцюги, приєднані лише до С-3 положення в стерані. Окремі глікозиди є бідесмозидами з цукровою частиною, розташованою в положеннях С-3 і С-20. Бакозиди *B. monnieri* відіграють важливу роль у здоров'ї нейронів, вони зменшують цитотоксичність і пошкодження ДНК нейронів та відновлюють пошкоджені нейрони шляхом посилення активності кінази та нейронального синтезу [8]. Бакозиди А і В відповідають за більшість нейрофармакологічних і ноотропних ефектів, вони успішно створюють здорове антиоксидантне середовище в різних тканинах, особливо в печінці й мозку. Поглинання вільних радикалів, пригнічення перекисного окиснення ліпідів та активація антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази допомагають досягти нормального фізіологічного стану з мінімізованим окисним стресом. Бакозиди чинять захисний ефект на ниркові ліпіди та маркери функції нирок у щурів з діабетом [9]. Молекулярна основа нейропротекторної активності бакозидів пояснюється регуляцією трансляції мРНК і поверхневої ек-

спресії нейрорецепторів у різних частинах мозку [8]. Група бакозиду А включає чотири сапонінові глікозиди, а саме: бакопазид ІІ, бакопазид Х, бакозид А3 і бакопасапонін С [6]. Бакозид В відрізняється від бакозиду А за оптичним обертанням. Група бакозиду В представлена бакозидами ІV, V, N1 і N2. Бакозид А є фармакологічно більш активним, ніж бакозид В. Бакозид А вивчався щодо можливої терапевтичної дії проти β-амілоїду [6-10]. Досліджено вплив взаємодії бакозиду А з β-амілоїдом на структуру та функції білка. Результати експериментів показали, що бакозид А характеризується антиамілоїдною токсичністю, впливаючи на взаємодію β-амілоїду з клітинними мембранами. Точніше, виробництво фібрил β-амілоїду стимулювалося, а взаємодія пептиду з клітинними мембранами пригнічувалася, коли пептид попередньо інкубували з бакозидом А. Бакозид А, стимулюючи фібриляцію та змінюючи мембранні контакти β-амілоїду, відіграє значну роль у зниженні токсичності амілоїдного білка. На рисунку наведена адаптована з наукового джерела [11] схема взаємодії бакозиду з β-амілоїдом.



Механізм дії бакозиду проти β-амілоїду

Інша описана дія бакозидів спрямована на запобігання витоку креатинкінази з відповідних тканин мозку та серця. Вони також стимулюють відновлення нейронів при їх пошкодженні. До того ж бакозиди індукують фосфорилування АМР-активованої протеїнкінази в багатьох

тканинах [12]. Протизапальні властивості зумовлені інгібуванням виробництва прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-6, IL-17a та CCL5. Вказується на антидепресантну активність бакозидів, яку можна порівняти зі стандартним антидепресантом іміпраміном. Відомо також, що

бакозид має потужні адаптогенні властивості [13, 14]. Подібно до ліків бакозиди змінюють ферменти цитохрому P450 (CYP), викликаючи потенційну взаємодію між фітопрепаратами та синтетичними ліками. Проте вплив екстракту *B. monnieri* порівняно з окремими бакозидами набагато сильніший і проявляється в неконкурентному інгібуванні CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2; конкурентному інгібуванні CYP3A4 і слабкому інгібуванні CYP2D6 [6].

Кислотно-гідролізовані похідні бакозидів представляють собою бакогеніни A1-A5, основним компонентом яких виступає ебелін-лактон (бакогенін A4). Відомо, що ебелін-лактон і бакогенін A1 споріднені до серотонінових, дофамінових і мускаринових рецепторів ЦНС і ацетилхолінестерази, тоді як вихідні сполуки бакозидів не приєднуються до вказаних мішеней ЦНС і мають погані молекулярні властивості *in vitro*. Навпаки, аглікони та їх похідні показали кращу спорідненість зв'язування та хороші властивості: добре всмоктувалися через кишечник і добре проникали через гематоенцефалічний бар'єр. Однак припускається, що глікозидні компоненти екстрактів бакопи Моньєрі, тобто бакозиди, можуть бути трансформовані *in vivo* в шлунково-кишковому тракті до активних форм, перш ніж проявляти свою фармакологічну дію. Так, через послідовне деглікозилювання бакозид A3, бакопасид II, бакопасид X і бакопаспонін C можуть бути перетворені в їхні аглікони ююбогенін або псевдоююбогенін, які, у свою чергу, можуть бути додатково гідролізовані кислотою з утворенням ебелін-лактону та бакогеніну A1 відповідно [6]. Описані фармакологічні ефекти надають медичні перспективи як глікозидним, так і геніновим сполукам *B. monnieri* в лікуванні розладів ЦНС, таких як шизофренія, епілепсія, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона, хронічний стрес.

До групи бакопаспоніну А-Н входять ююбогенін та псевдоююбогенін, роль яких ще до кінця не вивчена, але відомо, що вони пригнічують активність креатинкінази [15], здатні до модуляції ГАМК-рецепторів, чинять заспокійливу [16] та протималарійну дію [17]. До їх глікозидних похідних належить бакопаспонін С, що становить 0,3-0,6% етанольних екстрактів *B. monnieri* [18]. Цукрова частина складається з глюкози й рамнози. Кінцевий фрагмент глюкози самонацілюється на клітини зі специфічними рецепторами та відповідає за антилейшманійні властивості бакопаспоніну С [19].

До пентациклічних сполук групи лупану належать дві сполуки, які є ізомерами 3-гідро-

ксилупенової кислоти. Бетулінова кислота широко відома своїми противірусними й протипухлинними властивостями [20, 21, 22], її природні аналоги бетулін, бетулонова і 23-гідроксибетулінова кислоти та їх похідні розглядаються як нові протипухлинні агенти [23]. Бакозид відрізняється від бетулінової кислоти розташуванням групи карбонової кислоти та метильної групи в С-27 і С-28 та орієнтацією гідроксигрупи в С-3 в структурі аглікону. Аглікон бакозиду здатен захищати від окиснювального пошкодження при алоксановому діабеті та підвищувати периферичне споживання глюкози. Введення бакозиду підвищує втрату ваги у щурів з діабетом і зменшує глікозилювання гемоглобіну *in vitro* [24]. Порівняльні дослідження зв'язування бакозиду з сироватковим альбуміном людини свідчать про перспективність його як протиракового агента [25].

Останньою серед пентациклічних сполук групи лупану *B. monnieri* відкрита азіатикова кислота [26]. Було підтверджено, що метаболічні шляхи, які регулюються молекулярними мішенями, такими як TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, VEGF, зазнають впливу азіатикової кислоти та є вирішальними для пухлиногенезу, проліферації та метастазування. У ракових клітинах азіатикова кислота може зменшити експресію генів, зменшити фосфорилування та індукувати апоптоз [27]. Азіатикова кислота є основним компонентом фармакологічно активних сполук *Centella asiatica* (L.) Urban [28], препарати якої зафіксовані в Державному реєстрі лікарських засобів України і застосовуються при затримці розумового й фізичного розвитку дітей, нервовому напруженні, порушенні концентрації уваги, стресі тощо. До кукурбітацинів *B. monnieri* належать бакобітацини А-D і кукурбітацин Е, виділені з етанольного екстракту рослини [29, 30]. У багатьох дослідженнях визнано значну біологічну активність кукурбітацинів, таку як антиоксидантна та протизапальна, антимікробні властивості та протипухлинний потенціал. Загалом кукурбітацини мають здатність пригнічувати проліферацію клітин й індукувати апоптоз у різних лініях ракових клітин [31, 32, 33, 34]. Окремі дослідження вказують на нейропротекторну дію кукурбітацину Е. Так, він проявив нейропротекторний вплив на моделі церебральної гіпоперфузії щурів, що проявляється в ослабленні окисного стресу, зменшенні запалення та ексайтотоксичності в дослідженнях Liu Z. et al. [35] і послаблював когнітивні порушення у щурів, індуковані севофлураном [36].

Іридоїдні сполуки в бакопі представлені лоліолоїдом, що належить до неглікозидних іридоїдних

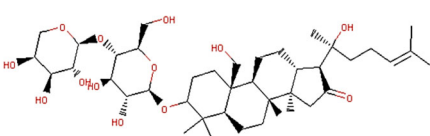
лактонів C<sub>10</sub>- типу. Іридоїд виділено з багатьох рослин родів *Arnica*, *Plantago*, *Menyanthes*, *Lolium*. Широко представлено лоліолід у морських і прісноводних водоростях [37-38]. Сполука чинить протівірусну дію, збільшує клітинну життєздатність нормальних дермальних фіброblastів людини більше ніж на 20%, є речовиною з високими властивостями проти ультрафіолетового випромінювання [39, 40, 41] і виявляється перспективною в лікуванні старіння шкіри. Лоліолід здатний запобігати загибелі нервових клітин, що викликана нейротоксином 6-гідроксидопаміном, він чинить протизапальну дію, яка опосередкована захистом мітохондрій, зниженням стану окисного стресу та апоптозу. Крім того, лоліолід також пригнічував утворення оксиду азоту та прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і IL-6 [42].

Ще одна складова комплексу фармакологічно активних сполук бакопи – це фенольні сполуки, серед яких є як поширені й широковідомі флавоноїди лютеолін, апігенін, кверцетин, так і специфічні – лютеолін-7-глюкозид, вогонін і його глікозид ороксиндин. Ці сполуки пригнічують експресію прозапальних медіаторів, розширюють судини, покращують функцію їх ендотелію, захищають клітини від резистентності до інсуліну, регулюють проліферацію, пригнічують активацію системи комплементу та пригнічують нейрозапалення шляхом зменшення вивільнення цитокінів [43]. За допомогою молекулярного докінгу доведено протираковий потенціал ороксиндину, спрямований на лактатдегідрогеназу А [44]. Дослідження *in silico* свідчать про те, що ороксиндин може бути потужним інгібітором для ефективного знищення *K. pneumoniae* та *P. mirabilis* у лікуванні інфекції сечовивідних шляхів [45].

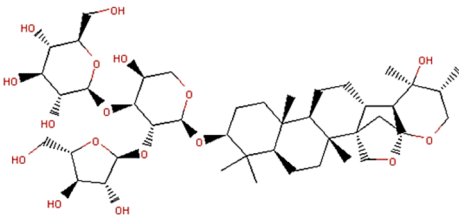
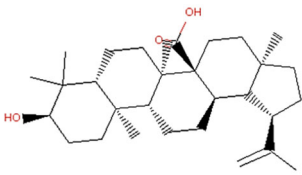
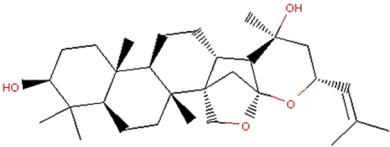
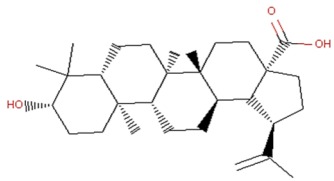
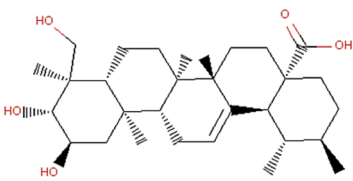
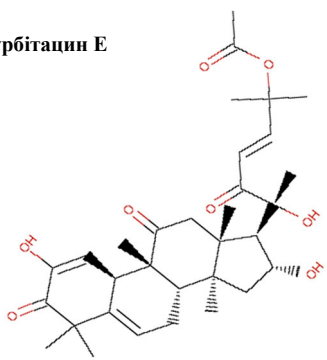
Інформація про хімічну будову алкалоїдів бакопи Монье дуже обмежена. Детальні дослідження були вперше задокументовані в 1931 році, коли Бозе й Бозе повідомили про виділення з рослини алкалоїду браміну. Пізніше також повідомлялося про інші алкалоїди, такі як нікотин, герпестин і гідрокотилін [10]. За будовою брамін характеризується як сапоніновий алкалоїд, вказується, що за дією він схожий до м'язового релаксанту стрихніну, здатний в малій кількості підвищувати тиск, у великій – знижувати. Вважається, що сполука міститься в екстракті в нетоксичній для людини концентрації та чинить антибіотичну дію [46]. У PubChem за запитом структури браміну, гідрокотиліну і герпестину не виявлені.

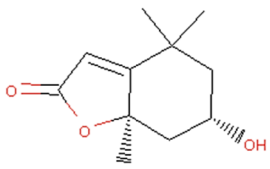
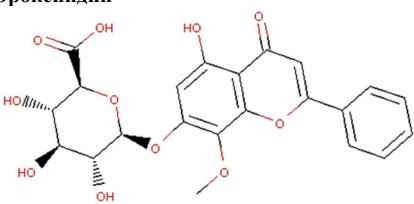
Перспективи створення лікарських засобів на основі *B. monnieri* можуть бути зумовлені як окремими сполуками, так і комплексами сполук, що витягуються різними екстрагентами. Коли постає питання щодо залучення до розроблення індивідуальних фітосполук, з економічної точки зору слід розглядати й рослини місцевої флори, і рослини з підвищеним вмістом сполук. У таблиці наведено структурні формули фармакологічно активних сполук бакопи і їх можливі рослинні джерела. Процесу розроблення ліків допомагає отримання кодів анатомо-терапевтичної хімічної (АТС) системи класифікації, що публікує Всесвітня організація охорони здоров'я. Для прогнозу ми використовували веб-сервер SuperPred [53], який базується на моделі машинного навчання з використанням логістичної регресії та відбитків пальців Моргана довжиною 2048. Результати також зведено в таблицю.

### Біологічна дія та альтернативні джерела фітохімічних сполук *B. monnieri* з розрахуванням коду АТС за машинним прогнозуванням

Назва і структура сполуки	Можливі рослинні джерела	Біологічна дія	Прогнозування коду АТС за базою даних SuperPred*, %
<p>Бакозид А</p> 	<i>B. monnieri</i>	Протизапальна, антиоксидантна, адаптогенна, нейропротекторна, антидепресантна [8-14]	A-39,2 L-6,3 C-5,92 J-5,5 R-3,21



Назва і структура сполуки	Можливі рослинні джерела	Біологічна дія	Прогнозування коду АТС за базою даних SuperPred*, %
<p><b>Бакопапонін С</b></p> 		Антилейшманійна [19]	A-58,3 C-4,27 J-3,8 P-2,03 G, S <2
<p><b>Бакозин</b></p> 		Антидіабетична, протиракова [24, 25]	A-29,68 G-9,66 P, H, D, S, N <2
<p><b>Ююбогенін</b></p> 	<i>Ziziphus jujuba</i> , <i>Colubrina retusa</i> , <i>B. monnieri</i>	Заспокійлива, ноотропна, протималарійна [15, 16, 17]	A-24,76 P-6,94 G-10,23 S-3,57 J-1,62
<p><b>Бетулінова кислота</b></p> 	Кора рослин роду <i>Betula</i> та інших деревних рослин, <i>Gratiola officinalis</i> , <i>Peganum</i> , <i>Nigellastrum</i> , <i>B. monnieri</i> В грибах <i>Monascus purpureus</i>	Протизапальна, протівірусна, протипухлинна [20, 21, 22, 23]	A-34,3 G-7,78 B-3,07 N, C, L, M <2
<p><b>Азіатикова кислота</b></p> 	<i>Centella asiatica</i> , <i>Ugni molinae</i> , <i>Craibiodendron yunnanense</i> , <i>Lagerstroemia speciosa</i> , <i>B. monnieri</i>	Протипухлинна, протиракова, ноотропна [27, 28]	A-24,07 S-6,01 R-4,36 D-4,11 B-1,81
<p><b>Кукурбітацин Е</b></p> 	Рослини родини <i>Cucurbitaceae</i> , рослини роду <i>Machilus</i> , <i>Iberis amara</i> , <i>B. monnieri</i> тощо	Антиоксидантна, протизапальна, антимікробна, Протипухлинна, нейропротекторна [31-36]	J-9,9 L-6,6 G-8,45 A-6,99 D-4,87

Назва і структура сполуки	Можливі рослинні джерела	Біологічна дія	Прогнозування коду АТС за базою даних SuperPred*, %
<p>Лоліолід</p> 	<p>Рослин родів <i>Arnica</i>, <i>Plantago</i>, <i>Lolium</i>, <i>Menyanthes</i>, <i>Codium tomentosum</i>, <i>Vicia tenuifolia</i>, <i>B. monnieri</i></p>	<p>Противірусна, фотопротекторна, протизапальна, антиоксидантна [39-42]</p>	<p>A-7,42 N-6,32 C-2,45 R-3,43 D, G&lt;2</p>
<p>Ороксиндин</p> 	<p><i>Scutellaria baicalensis</i>, <i>Oroxylum indicum</i>, <i>Holmskioldia krvave</i>, <i>Aria edulis</i>, <i>Tetracera sarmentosa</i>, <i>B. monnieri</i></p>	<p>Протизапальна, протиракова, антибактеріальна [43-45]</p>	<p>C-36 A-9,23 N-3,99 M-3,74 B-1,77</p>

**Примітки:** \*A – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм; B – засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз; C – засоби, що впливають на серцево-судинну систему; D – дерматологічні засоби; G – засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони; H – препарати гормонів для системного застосування; J – протимікробні засоби для системного застосування; L – антінеопластичні та імуномодулюючі засоби; M – засоби, що впливають на опорно-руховий апарат; N – засоби, що діють на нервову систему; P – протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти; R – антигістамінні засоби для системного застосування; S – засоби, що діють на органи чуття; V – різні засоби.

Сполуки бакопи, згідно з машинним навчанням, найбільш перспективні для створення препаратів, що впливають на травну систему та метаболізм (табл.). Неглікозидні тритерпенові (бакозин і бетулінова кислота), монотерпенові (лоліолід) сполуки і флавоноїд ороксиндин можуть бути корисні для створення препаратів, що впливають на нервову систему. Значна частка проаналізованих сполук може стати основою серцево-судинних засобів і засобів, що впливають на сечостатеву систему. Традиційно перспективи використання нових ліків зосереджено на ідентифікації або розробленні фармакологічно ефективного агента, який специфічно взаємодіє з однією мішенню. Однак препарати, що діють на окремі молекулярні мішені, зазвичай мають незадовільний терапевтичний ефект або виявляють токсичність, коли використовуються для лікування діабету, запалень та раку [47]. Багатоцільового підходу вимагають комплексні захворювання: рак, хвороби серця, хвороби старечого віку, розсіяний склероз і діабет. Рослинні екстракти дозволяють отримати поліфармакологічний, так званий «шрапнельний», ефект одночасного впливу на різні органи й системи без побічних ефектів поліпрагмазії.

Дослідження на тваринах цілісних водних та спиртових екстрактів *B. monnieri* показали покращення когнітивних функцій, що підтверджено

численними експериментальними дослідженнями [4, 5, 6, 18, 46]. Не було виявлено токсичності екстракту *Vasora monniera* для людини. В одному дослідженні субхронічної токсичності стандартизованого екстракту, отриманого з трави *B. monnieri*, не відмічено будь-яких токсикологічно значущих змін за даними гематології, хімічного аналізу сироватки, аналізу сечі та термінальної аутопсії. Результати вказують на те, що лікування екстрактом не викликало значних побічних ефектів, і припускають його переносимість до 1000 мг/кг (найвища протестована доза) для щоденного введення щурам протягом 90 днів [48].

Двадцять два клінічні випробування, пов'язані з використанням екстрактів *B. monnieri* в таких станах: ангедонія, депресія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, деменція, гіперактивність та неухважність, систематизовані в огляді Valotto Neto et al. [49]. Дванадцять досліджень вивчали використання рослини здоровими пацієнтами. Загалом клінічні випробування включали чоловіків і жінок. Два дослідження проводилися з дітьми (6-14 років). Сімнадцять досліджень порівнювали результати з плацебо. Дозування коливалося від 160 до 640 мг, а період лікування варіювався від чотирьох тижнів до шести місяців. Три дослідження вивчали вплив споживання екстракту *B. monnieri*, пов'язаного з іншими сполуками. Загалом результати показали,

що екстракт листя *B. monnieri* покращує пам'ять, посилюючи метаболізм 5-гідрокситриптаміну, транспортування та подальшу активацію рецептора 5-HT-3A під час навчання, залежного від роботи гіпокампа. Екстракт *B. monnieri* може модулювати шлях мікро-РНК 124-CREB для покращення синаптичної пластичності, пізнання та пам'яті, збільшити фосфорилювання білка, що зв'язує елемент циклічного АМФ (CREB), і зменшити фосфорилювання ядерного фактора-κВ (NF-κВ). Використання екстракту *B. monnieri* (окремо або в поєднанні з іншими сполуками) може покращити емоційний стан, когнітивну функцію і гнучкість, виконавче функціонування, поліпшити швидкість навчання, збереження та точність пам'яті, зменшити міжособистісні проблеми, проблеми з навчанням, імпульсивність та психіатричні проблеми, знизити депресію, дефіцит уваги, нормалізувати режим сну. Ноотропні властивості бакопи, принаймні частково, накладаються на механізми нейропротекції цитиколіну, що створює передумови для мережевого адитивного ефекту в корекції когнітивних порушень різного (нейродегенеративного, судинного або змішаного) походження [50].

Два клінічні дослідження екстракту *B. monnieri* у складі комбінованих дієтичних добавок проведено в Україні. Капсули, що містять стандартизований екстракт *B. monnieri* – 150 мг та *Ginkgo biloba* – 120 мг, і забезпечують добову дозу обох компонентів, вивчалась у відкритому клінічному дослідженні у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II ступеня, зумовлену атеросклерозом та артеріальною гіпертензією [51]. У 60 хворих 45-75 років відмічалось значне покращення когнітивних функцій та психоемоційного стану. Встановлено достовірне покращення обчислюваних операцій та уваги. Статистично значущо зростає рівень фактора росту нейронів (β-NGF).

Дієтична добавка у вигляді сиропу з добовою дозою 5 мл, що містить екстракт *B. monnieri* – 150 мг і екстракт *Withania somnifera* – 300 мг, досліджувалась у лікуванні 38 дітей віком від 4 до 12 років, хлопчиків та дівчаток, які мали мовленнєві, когнітивні розлади та порушення сну внаслідок перинатального ураження ЦНС [52].

Застосування засобу протягом місяця дозволяло поліпшити функціональний стан головного мозку, що проявлялось у покращенні як самопочуття, клінічних та психометричних оцінок, так і показників електроенцефалограм. Зменшились скарги дітей на порушення сну, пам'яті та уваги, прояви імпульсивних реакцій у вигляді гіперактивності та дратівливості; покращилась звуковимовна, когнітивно-мнестичні функції, збільшилась концентрація уваги. Спостерігалась виражена позитивна динаміка нормалізації потиличного α-ритму, α-індексу й спектральної потужності, а також нормалізації його частоти, редукції пароксизмальних епілептоформних розрядів.

## ВИСНОВКИ

1. Фітосполуки *B. monnieri*, такі як бакозид А, бакозид В, бакосапоніни та бетулінова кислота, відіграють значну роль у нейропротекції екстрактів бакопи. Нейропротекторні властивості включають зниження пошкодження і відновлення нейронів та інгібування агрегації бета-амілоїду.

2. Численні клінічні дослідження показують ефективність використання екстрактів *B. monnieri* під час лікування ангедонії, депресії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, деменції та гіперактивності. Аналіз клінічних досліджень екстрактів *B. monnieri* в Україні показує, що препарати на їх основі можна використовувати в комплексній терапії когнітивних розладів, пов'язаних з дисциркуляторною енцефалопатією в дорослих і перинатальним ураженням ЦНС у дітей.

3. Ураховуючи амфіфільність бакозидів і нетоксичність екстрактів, можна залучати їх до розроблення різних лікарських форм з широким спектром терапевтичного застосування. Перспективним є подальше вивчення фармакологічної дії *B. monnieri* і розроблення на її основі технології препаратів твердих і рідких лікарських форм.

## Внесок авторів:

Нікітіна О.О. – концептуалізація, методологія; Циба Д.С. – дослідження, ресурси, курація даних.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Chaachouay N, Zidane L. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs Drug Candidates*. 2024;3:184-207. doi: <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>

2. Thakral S, Yadav A, Singh V, Kumar M, et al. Alzheimer's disease: Molecular aspects and treatment opportunities using herbal drugs. *Ageing Res Rev*. 2023 Jul;88:101960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101960>



3. Nopparat J, Sujipuli K, Ratanasut K, Weerawatanakorn M, Prasarnpun S, Thongbai B, et al. Exploring the excellence of commercial Brahmi products from Thai online markets: Unraveling phytochemical contents, antioxidant properties and DNA damage protection. *Heliyon*. 2024;10(2):e24509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24509>
4. Shalini VT, Neelakanta SJ, Sriranjini JS. Neuroprotection with Bacopa monnieri-A review of experimental evidence. *Mol Biol Rep*. 2021;48(3):2653-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06236-w>
5. Fatima U, Roy S, Ahmad S, Ali S, Elkady WM, Khan I, et al. Pharmacological attributes of Bacopa monnieri extract: Current updates and clinical manifestation. *Front Nutr*. 2022;9:972379. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.972379>
6. Sekhar VC, Viswanathan G, Baby S. Insights Into the Molecular Aspects of Neuroprotective Bacoside A and Bacopaside I. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(5):438-46. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180419123022>
7. Delgado-Tiburcio EE, Cadena-Iñiguez J, Santiago-Osorio E, Ruiz-Posadas LDM, Castillo-Juárez I, Aguiñiga-Sánchez I, et al. Pharmacokinetics and Biological Activity of Cucurbitacins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(11):1325. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15111325>
8. Sekhar CV, Gulia KK, Deepti A, Chakrapani PSB, Baby S, Viswanathan G. Protection by Nano-Encapsulated Bacoside A and Bacopaside I in Seizure Alleviation and Improvement in Sleep- In Vitro and In Vivo Evidences. *Mol Neurobiol*. 2024;61(6):3296-313. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03741-w>
9. Bala SD, Saravanan R, Mahalakshmi G, Murali R, Ashokkumar N. Bacoside-A Improves Antioxidant Enzymes and Alleviates Oxidative Stress Coexist with Markers of Renal Function in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2023 Nov 1;34(6):537-47. doi: [https://doi.org/10.4103/sjkd.sjkd\\_163\\_21](https://doi.org/10.4103/sjkd.sjkd_163_21)
10. Nishanth BJ, Vijayababu P, Kurian NK. Bacopa monnieri Extract As a Neuroprotective and Cognitive Enhancement Agent. *Int J Drug Discov Pharmacol*. 2023;2(4):44-56. doi: <https://doi.org/10.53941/ijddp.2023.100015>
11. Abdul Manap AS, Vijayabalan S, Madhavan P, Chia YY, Arya A, Wong EH, et al. Bacopa monnieri, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. *Drug Target Insights*. 2019;13:1177392819866412. doi: <https://doi.org/10.1177/1177392819866412>
12. Ramesh T, Shahid M. Bacoside-A repressed the differentiation and lipid accumulation of 3T3-L1 preadipocytes by modulating the expression of adipogenic genes. *Biotechnol Appl Biochem*. 2024;71(1):1-239. doi: <https://doi.org/10.1002/bab.2573>
13. Rauf K, Subhan F, Sewell RD. A Bacoside containing Bacopa monnieri extract reduces both morphine hyperactivity plus the elevated striatal dopamine and serotonin turnover. *Phytother Res*. 2012;26(5):758-63. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3631>
14. Ferrucci M, Busceti CL, Lazzeri G, Biagioni F, Puglisi-Allegra S, Frati A, et al. Bacopa Protects against Neurotoxicity Induced by MPP+ and Methamphetamine. *Molecules*. 2022;27(16):5204. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27165204>
15. Cheng Y, Li R, Lin Z, Chen F, Dai J, Zhu Z, et al. Structure-activity relationship analysis of dammarane-type natural products as muscle-type creatine kinase activators. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(17):127364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127364>
16. Ruan W, Liu J, Zhang S, Huang Y, Zhang Y, Wang Z. Sour Jujube (*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*): A Bibliometric Review of Its Bioactive Profile, Health Benefits and Trends in Food and Medicine Applications. *Foods*. 2024;13(5):636. doi: <https://doi.org/10.3390/foods13050636>
17. Sangsopha W, Lekphrom R, Schevenels FT, Kanokmedhakul K, Kanokmedhakul S. Two new bioactive triterpenoids from the roots of *Colubrina asiatica*. *Nat Prod Res*. 2020;34(4):482-8. doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1489385>
18. Huangteerakul C, Aung HM, Thosapornvichai T, Duangkaew M, Jensen AN, Sukrong S, et al. Chemical-Genetic Interactions of Bacopa monnieri Constituents in Cells Deficient for the DNA Repair Endonuclease RAD1 Appear Linked to Vacuolar Disruption. *Molecules*. 2021 Feb 24;26(5):1207. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26051207>
19. Souto EB, Dias-Ferreira J, Craveiro SA, Severino P, Sanchez-Lopez E, Garcia ML, et al. Therapeutic Interventions for Countering Leishmaniasis and Chagas's Disease: From Traditional Sources to Nanotechnological Systems. *Pathogens*. 2019;8(3):119. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens8030119>
20. Ríos JL, Mániz S. New Pharmacological Opportunities for Betulinic Acid. *Planta Med*. 2018;84(1):8-19. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-123472>
21. Aswathy M, Vijayan A, Daimary UD, Girisa S, Radhakrishnan KV, Kunnumakkara AB. Betulinic acid: A natural promising anticancer drug, current situation, and future perspectives. *J Biochem Mol Toxicol*. 2022 Dec;36(12):e23206. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.23206>
22. Ossowicz-Rupniewska P, Klebko J, Georgieva I, Apostolova S, Struk L, Todinova S, et al. Tuning of the Anti-Breast Cancer Activity of Betulinic Acid via Its Conversion to Ionic Liquids. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):496. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040496>
23. Sousa JLC, Freire CSR, Silvestre AJD, Silva AMS. Recent Developments in the Functionalization of Betulinic Acid and Its Natural Analogues: A Route to New Bioactive Compounds. *Molecules*. 2019 Jan 19;24(2):355. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24020355>
24. Joshi DD, Deb L, Somkuwar BG, Rana VS. Relevance of Indian traditional tisanes in the management of type 2 diabetes mellitus: A review. *Saudi Pharm J*. 2023 May;31(5):626-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.003>
25. Yeggoni DP, Rachamalla A, Subramanyam R. Comparative binding studies of bacosine with human serum albumin and  $\alpha$ -1-acid glycoprotein biophysical

- evaluation and computational approach. *J Pharm Biomed Anal.* 2022 Feb 5;209:114478.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114478>
26. Jeyasri R, Muthuramalingam P, Suba V, Ramesh M, Chen JT. Bacopa monnieri and Their Bioactive Compounds Inferred Multi-Target Treatment Strategy for Neurological Diseases: A Cheminformatics and System Pharmacology Approach. *Biomolecules.* 2020;10(4):536.  
doi: <https://doi.org/10.3390/biom10040536>
27. Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Gajewska S, Kurant D, Kurant M, et al. Can Asiatic Acid from *Centella asiatica* Be a Potential Remedy in Cancer Therapy?—A Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(7):1317.  
doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16071317>
28. Diniz LRL, Calado LL, Duarte ABS, de Sousa DP. *Centella asiatica* and Its Metabolite Asiatic Acid: Wound Healing Effects and Therapeutic Potential. *Metabolites.* 2023;13(2):276.  
doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13020276>
29. Roy S, Rakshit S, Shanmugam G, Sarkar K. Participation of Brahmi (*Bacopa monnieri* L.) plant in regulation of cancer. *South African Journal of Botany.* 2024;168:236-45.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2024.03.017>
30. Zhan F, Song W, Fan Y, Wang F, Wang Q. Cucurbitacin E Alleviates Colonic Barrier Function Impairment and Inflammation Response and Improves Microbial Composition on Experimental Colitis Models. *J Inflamm Res.* 2024;17:2745-56.  
doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S456353>
31. Zheng X, Tang P, Li H, Ye T, Zhu X, He W, et al. Cucurbitacin E elicits apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma by enhancing reactive oxygen species-regulated mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Am J Cancer Res.* 2024 Aug 25;14(8):3905-21.  
doi: <https://doi.org/10.62347/HPQQ9412>
32. Song H, Sui H, Zhang Q, Wang P, Wang F. Cucurbitacin E Induces Autophagy-Involved Apoptosis in Intestinal Epithelial Cells. *Front Physiol.* 2020;11:1020.  
doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01020>
33. Hsu HL, Lin BJ, Lin YC, Tu CC, Nguyen NL, Wang CC, et al. Cucurbitacin E Exerts Anti-Proliferative Activity via Promoting p62-Dependent Apoptosis in Human Non-Small-Cell Lung Cancer A549 Cells. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(10):8138-51.  
doi: <https://doi.org/10.3390/cimb45100514>
34. Zieniuk B, Pawełkowicz M. Recent Advances in the Application of Cucurbitacins as Anticancer Agents. *Metabolites.* 2023;13(10):1081.  
doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13101081>
35. Liu Z, Kumar M, Devi S, Kabra A. The Mechanisms of Cucurbitacin E as a Neuroprotective and Memory-Enhancing Agent in a Cerebral Hypoperfusion Rat Model: Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation, and Excitotoxicity. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 10;12:794933.  
doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.794933>
36. Zheng S, Shi B, Li X, Yuan H, Feng Y. Cucurbitacin E reduces the cognitive dysfunction induced by sevoflurane in rats by regulating NF- $\kappa$ B pathway. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(2):387-91.  
doi: [https://doi.org/10.18388/abp.2020\\_5817](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5817)
37. Percot A, Yalcin A, Aysel V, Erduğan H, Dural B, Güven KC. Loliolide in marine algae. *Nat Prod Res.* 2009;23(5):460-5.  
doi: <https://doi.org/10.1080/14786410802076069>
38. Sunyamurthi IGNA, Jawi IM, Wijaya IN, Darmawati IAP, Suada IK, Krisnandika AAK. Phytochemical Analysis and Molecular Identification of Green Macroalgae *Caulerpa* spp. from Bali, Indonesia. *Molecules.* 2022;27(15):4879.  
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27154879>
39. Reynolds D, Huesemann M, Edmundson S, Sims A, Hurst B, Cady S, et al. Viral inhibitors derived from macroalgae, microalgae, and cyanobacteria: A review of antiviral potential throughout pathogenesis. *Algal Res.* 2021;57:102331.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102331>
40. Fernando IPS, Dias MKHM, Madusanka DMD, Kim HS, Han EJ, Kim MJ, et al. Effects of (-)-Loliolide against Fine Dust Preconditioned Keratinocyte Media-Induced Dermal Fibroblast Inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):675.  
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10050675>
41. Cho DH, Yun JH, Heo J, Lee IK, Lee YJ, Bae S, et al. Identification of Loliolide with Anti-Aging Properties from *Scenedesmus deserticola* JD052. *J Microbiol Biotechnol.* 2023;33(9):1250-6.  
doi: <https://doi.org/10.4014/jmb.2304.04044>
42. Silva J, Alves C, Martins A, Susano P, Simões M, Guedes M, et al. Loliolide, a New Therapeutic Option for Neurological Diseases? In Vitro Neuroprotective and Anti-Inflammatory Activities of a Monoterpenoid Lactone Isolated from *Codium tomentosum*. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1888.  
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041888>
43. Harahap U, Syahputra RA, Ahmed A, Nasution A, Wisely W, Sirait ML, et al. Current insights and future perspectives of flavonoids: A promising antihypertensive approach. *Phytother Res.* 2024;38(6):3146-68.  
doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.8199>
44. Ahmed SS, Rahman MO, Alqahtani AS, Sultana N, Almarfadi OM, Ali MA, et al. Anticancer potential of phytochemicals from *Oroxylum indicum* targeting Lactate Dehydrogenase A through bioinformatic approach. *Toxicol Rep.* 2022;10:56-75.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.12.007>
45. Mehta J, Utkarsh K, Fuloria S, Singh T, Sekar M, Salaria D, et al. Antibacterial Potential of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. and Its Bioactive Molecules against Uropathogens—An In Silico Study to Identify Potential Lead Molecule(s) for the Development of New Drugs to Treat Urinary Tract Infections. *Molecules.* 2022;27(15):4971.  
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27154971>
46. Geetha PS, Kanchana S, Pasupathi E, Murugan M, Rohini C. A review on putative mechanism of action of nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Pharma Innovation.* 2021;10(5):672-81.
47. Nikitina OO, Robak AY, Tsyba DS. [Innovative approaches to the use of medicinal plants in modern pharmaceuticals]. *Tekhnolohii ta inzhynirynh.* 2024;2:110-26. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.3.9>

48. Muchhara J, Vachhani K, Dave S, Patel R, Lavle N, Kukadia D, et al. Safety evaluation of the genotoxicity and subchronic toxicity of standardized Bacopa extract (Bacognize®) from Bacopa monnieri. *Toxicology Research and Application*. 2023;7:23978473231162859. doi: <https://doi.org/10.1177/23978473231162859>

49. Valotto Neto LJ, Reverete de Araujo M, Moretti Junior RC, Mendes Machado N, Joshi RK, Dos Santos Buglio D, et al. Investigating the Neuroprotective and Cognitive-Enhancing Effects of Bacopa monnieri: A Systematic Review Focused on Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(4):393. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13040393>

50. Slobodin T. Comprehensive metabolic correction in cognitive impairment: theoretical background for using citicoline and Bacopa monnieri combination. *International neurological journal*. 2021;16(7):48-54. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218247>

51. Mishchenko TS, Sokolik VV, Mishchenko VM, et al. [New opportunities in the treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy: emphasis on nerve growth factor]. *Psykhiatriia, nevrolohiia ta medychna psykhologhiia*. 2020;13:79-88. doi: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-13-11>

52. Sukhonosova OYu, Koreniev SM, Prykhodko TM, et al. [Optimizing the correction of sleep, speech and cognitive development disorders in children due to perinatal damage to the central nervous system]. *Psykhiatriia, nevrolohiia ta medychna psykhologhiia*. 2020;15:64-72. doi: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-15-07>

53. SuperPred, which is a prediction webserver for ATC code and target prediction of compounds [Internet]. SuperPred. 2024 Jul 22 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://prediction.charite.de/>

Стаття надійшла до редакції 28.06.2024;  
затверджена до публікації 17.09.2024

