

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238329

## INTENSIFICATION OF THE EXTRACTION PROCESS OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM ACORUS CALAMUS LEAVES

p. 4–10

**Oleksiy Andryushayev**, Postgraduate Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [linuks454@gmail.com](mailto:linuks454@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3361-7851>

**Olena Ruban**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

**Yuliia Maslii**, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

**Inna Rusak**, Leading Specialist Educational and Scientific Training Laboratory of Chemical and Technological Research, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1557-3608>

**The aim.** To determine the intensified method of extraction of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves and optimal conditions for the process.

**Materials and methods.** In order to develop the optimal intensified method of extraction samples were prepared in different conditions of raw materials-extractant ratio, temperature, time and multiplicity. As a raw materials spectrophotometrically pre-standardized *Acorus calamus* leaves were used. The extraction was carried out in a hermetically sealed ultrasonic extraction reactor PEX 1 (REUS, Contes, France). As the criteria of extraction efficiency were indicators of dry residue and total amount of flavonoids determined using methods described in State Pharmacopoeia of Ukraine. The amount of flavonoids was determined spectrophotometrically on a certified device Specord 200 (Analytik Jena, Germany).

**Results.** According to our research results it was found that ultrasonic action and addition of surfactant significantly improves the efficiency of the extraction process. The optimal conditions for the process were determined. Experimentally proved that the rational raw material-extractant ratio is 1:15. Comparative study of the extraction process with different temperatures showed that the highest amount of extractives is achieved at temperature 70 °C and 45 min of duration. The optimal extraction multiplicity is 3.

**Conclusions.** As a result of the study, the intensified extraction method for *Acorus calamus* leaves – re-maceration with ultrasound – was established. The conducted researches allowed to develop the method of extraction, expedient in the conditions of the modern pharmaceutical industry

**Keywords:** *Acorus calamus* leaves, phenolic compounds, extraction process, re-maceration, ultrasonic action, surfactant-mediated extraction

## References

1. Compendium on-line. Available at: <https://compendium.com.ua>
2. Salmerón-Manzano, E., Garrido-Cardenas, J. A., Manzano-Agugliaro, F. (2020). Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17 (10), 3376. doi: <http://doi.org/10.3390/ijerph17103376>
3. Yadav, D., Srivastava, S., Tripathi, Y. B. (2019). *Acorus Calamus* A Review. International Journal of Scientific Research in Biological Sciences, 6 (4), 62–67. doi: <http://doi.org/10.26438/ijrbs/v6i4.6267>
4. Derimedvid, L. V., Korang, L. A., Kalko, K. O., Ve-reitinova, V. P. (2020). Effect of *Acorus calamus* leaf extract on cholestasis and biliary excretion at the experimental hepatitis. Pharmacology and Drug Toxicology, 14 (2), 114–121. doi: <http://doi.org/10.33250/14.02.114>
5. Khan, B. M., Bakht, J. (2018). Effect of sun-drying on anti-fungal, anti-yeast and antioxidant potency of *Acorus calamus*, an indigenous medicinal plant. Pakistan Journal of Botany, 51 (1). doi: [http://doi.org/10.30848/pjb2019-1\(42\)](http://doi.org/10.30848/pjb2019-1(42))
6. Babar, P. S., Deshmukh, A. V., Salunkhe, S. S., Chavan, J. J. (2020). Micropropagation, polyphenol content and biological properties of Sweet Flag (*Acorus calamus*): a potent medicinal and aromatic herb. Vegetos, 33 (2), 296–303. doi: <http://doi.org/10.1007/s42535-020-00107-8>
7. Derimedved, L. V., Korang, L. A., Yudkevich, T. K. (2020). Timoleptic properties of dealcoholized extract of *calamus* leaves (*Acorus calamus* L.). Norwegian Journal of Development of the International Science, 40, 44–49.
8. Kaushik, S., Gohain, K. (2019). Study of the anticonvulsant activity of ethanolic extract of root of *acorus calamus* in albino rats. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 12 (1), 185. doi: <http://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i1.29004>
9. Cruz, E. A., Muzitano, M. F., Costa, S. S., Rossi-Bergmann B. (2012). Preventive Phytotherapy of Anaphylaxis and Allergic Reactions. Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment, 461–476. doi: <http://doi.org/10.5772/25835>
10. Sharma, V., Sharma, R., Gautam, D., Kuca, K., Nepovimova, E., Martins, N. (2020). Role of Vacha (*Acorus calamus* Linn.) in Neurological and Metabolic Disorders: Evidence from Ethnopharmacology, Phytochemistry, Pharmacology and Clinical Study. Journal of Clinical Medicine, 9 (4), 1176. doi: <http://doi.org/10.3390/jcm9041176>
11. Abel, G. (1987). Chromosomenschädigende Wirkung von  $\beta$ -Asaron in menschlichen Lymphocyten. Planta Medica, 53 (3), 251–253. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2006-962694>
12. Hasheminejad, G., Caldwell, J. (1994). Genotoxicity of the alkenylbenzenes  $\alpha$ - and  $\beta$ -asarone, myristicin and elemicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes. Food and Chemical Toxicology, 32 (3), 223–231. doi: [http://doi.org/10.1016/0278-6915\(94\)90194-5](http://doi.org/10.1016/0278-6915(94)90194-5)
13. Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (2005). Doc Ref: EMEA / HMPC / 139215/2005. London.

14. Patil, P. J., Patil, V. R. (2016). Phytochemical and Toxicological Evaluation of *Acorus calamus* and *Argyrea speciosa* Leaves Extract. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8 (3), 121–124. doi: <http://doi.org/10.5958/0975-4385.2016.00022.4>
15. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
16. Sofyan, A., Widodo, E., Natsir, H. (2017). Bioactive Component, Antioxidant Activity, and Fatty Acid Profile of Red Beewort (*Acorus sp*) and White Beewort (*Acorus calamus*). *Jurnal Teknologi Pertanian*, 18 (3), 173–180. doi: <http://doi.org/10.21776/ub.jtp.2017.018.03.17>
17. Derymedvid, L., Korang, L., Shakina, L. (2020). Comparative cytotoxic analysis of extracts obtained from leaves and roots of sweet flag (*Acorus Calamus* L.) on rat bone marrow cells in vitro. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 17–22. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.196405>
18. Yaremenko, M., Gontova, T., Boryak, L., Mala, O., Andryshayev, O. (2020). Determination of optimal extraction conditions of phenolic compounds from *acorus calamus* leaves. *EU-REKA: Health Sciences*, 3, 63–70. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001317>
19. Đukić, D., Mašković, P., Vesković Moračanin, S., Kurubić, V., Milijašević, M., Babić, J. (2017). Conventional and unconventional extraction methods applied to the plant, *Thymus serpyllum* L. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 85, 012064. doi: <http://doi.org/10.1088/1755-1315/85/1/012064>
20. Zhang, Q.-W., Lin, L.-G., Ye, W.-C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
21. Rahman, H., Arini, S. F., Utomo, V. (2020). Tannins Extraction of Tea Leaves by Ultrasonic Method: Comparison with The Conventional Method. *Jurnal Teknologi*, 8 (1), 84–95. doi: <http://doi.org/10.31479/jtek.v1i8.62>
22. Dal, O., Şengün, D., Yüksel Özşen, A. (2020). Ultrasound Assisted Extraction for the Recovery of Phenolic Compounds from Waste Hazelnut Shell. *Environmental Research and Technology*. doi: <http://doi.org/10.35208/ert.763459>
23. Nitiwattananon, A., Thanachasai, S. (2019). Comparison of Conventional and Ultrasound-Assisted Extraction Techniques for Extraction of Phenolic Compounds from Coconut Husk. *Applied Mechanics and Materials*, 891, 83–89. doi: <http://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amm.891.83>
24. Mahmud, I., E. S. Mirghani, M., Yusof, F., Al-khatib, M. (2019). Effects of Time, Temperature, and Solvent Ratio on the Extraction of Non-Extractable Polyphenols with Anticancer Activity of Barhi Date Palm Kernels Extracts Using Response Surface Methodology. doi: <http://doi.org/10.20944/preprints201907.0055.v1>
25. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
26. Baghdikian, B., Filly, A., Fabiano-Tixier, A.-S., Petitcolas, E., Mabrouki, F., Chemat, F., Ollivier, É. (2016). Extraction by solvent using microwave and ultrasound-assisted techniques followed by HPLC analysis of Harpagoside from *Harpagophytum procumbens* and comparison with conventional solvent extraction methods. *Comptes Rendus Chimie*, 19 (6), 692–698. doi: <http://doi.org/10.1016/j.crci.2016.02.020>
27. Liu, Y., She, X.-R., Huang, J.-B., Liu, M.-C., Zhan, M.-E. (2018). Ultrasonic-extraction of phenolic compounds from *Phyllanthus urinaria*: optimization model and antioxidant activity. *Food Science and Technology*, 38 (suppl 1), 286–293. doi: <http://doi.org/10.1590/1678-457x.21617>
28. Melro, E., Valente, A. J. M., Antunes, F. E., Romano, A., Medronho, B. (2021). Enhancing Lignin Dissolution and Extraction: The Effect of Surfactants. *Polymers*, 13 (5), 714. doi: <http://doi.org/10.3390/polym13050714>
29. Ruban, O. A., Pertsev, I. M., Kutsenko, S. A., Maslii, Yu. S. (2016). Excipients in the manufacture of drugs. Kharkiv: Golden Pages, 720.
- 
- DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238294**
- STUDY OF PRESSURISED METERED DOSE INHALERS FOR THE PURPOSE OF STANDARDIZATION OF QUALITY ATTRIBUTES CHARACTERIZING UNIFORMITY OF DOSING**
- p. 11–23**
- Elena Bezuglaya**, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072  
**E-mail:** [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>
- Nikolay Lyapunov**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>
- Vladimir Bovtenko**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0895-6149>
- Igor Zinchenko**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>
- Yurij Stolper**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>
- Aim.** The purpose was to provide the rationale of test in regard to uniformity of fine particles dose for pressurised metered dose inhalers (pMDIs).
- Materials and methods.** The pMDIs containing suspensions of salbutamol sulfate (SS) or solutions of beclometasone dipropionate (BD) were studied by laser diffraction and high performance liquid chromatography (HPLC). The particle size distribution of SS, the

average dose mass and uniformity of dose mass, the average delivered dose and the uniformity of delivered dose, the average fine particles dose and uniformity of fine particles dose were determined. Apparatus A was used for assessment of fine particles dose.

**Results.** The two analytical procedures for the quantitative determination of SS and BD by HPLC were validated in the ranges with low concentrations of these substances. The 5 medicinal products in pMDI dosage form were studied: 3 preparations were with SS and 2 ones contained BD. It was shown that three products with SS were very similar in regard to particle size distribution in containers and the average values of delivered dose were almost the same, but these products were different in the average dose mass and fine particle dose. According to the research results, the expediency of determining the average dose mass and the tests concerning uniformity of dosing of preparations by dose mass and by fine particle dose was substantiated. It was shown that in the case of pMDI the dosing of solutions of BD was more uniform compared to suspensions of SS. The approaches of leading and other pharmacopoeias concerning uniformity of dosing for pMDIs were critically discussed. The expediency of determination of uniformity of fine particle dose at the stage of pharmaceutical development was substantiated, as the therapeutic effect depends on fine particle dose. Issues concerning standardization pMDIs in regard to uniformity of fine particle dose were discussed.

**Conclusions.** The expediency of standardization and quality control of pMDIs in regard to such attributes as the average dose mass, which characterizes the volume of the metering chamber of the valve as well as the uniformity of the dose mass and the uniformity of fine particle dose, which assure the therapeutic effect of each dose of the product was substantiated

**Keywords:** pressurized metered dose inhaler; particle size; dose mass; delivered dose; fine particle dose; uniformity; procedure; validation

## References

1. The European Pharmacopoeia (2019). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 5224.
2. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products (2006). EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.
3. British Pharmacopoeia 2020 (2019). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com>
4. British Pharmacopoeia 2016 (2015). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com>
5. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://opac.kku.ac.th/catalog/Bibltem.aspx?BibID=b00420302>
6. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
7. Lippmann, M. (2011). Regional Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract. *Comprehensive Physiology*, 213–232. doi: <http://doi.org/10.1002/cphy.cp090114>
8. Carvalho, T. C., Peters, J. I., Williams III, R. O. (2011). Influence of particle size on regional lung deposition – What evidence is there? *International Journal of Pharmaceutics*, 406 (1-2), 1–10. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.040>
9. Tougas, T. P., Mitchell, J. P., Lyapustina, S. A. (Eds.) (2013). *Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products*. Springer, 442. doi: <http://doi.org/10.1007/978-1-4614-6296-5>
10. Lyapunov, N. A., Bezuglaya, E. P., Bovtenko, V. A., Stolper, Yu. M. (2018). Comparative assessment of aerodynamic properties of salbutamol pressurized metered dose inhalers. *Drug development & registration*, 1, 54–61.
11. Sheth, P., Stein, S. W., Myrdal, P. B. (2013). The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 455 (1-2), 57–65. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.061>
12. Lyapunov, N. A., Bovtenko, V. A., Bezuglaya, E. P., Stolper, Yu. M. (2016). Obosnovanie novogo podkhoda k otsenke kachestva dozirovannykh aerozoley dlya ingyalyatsii na etape ikh razrabotki. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya*, 226 (5), 170–179.
13. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (2020). Available at: [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm)
14. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 4912.
15. Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 5 (1995). CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology).
16. Lyapunov, N. A., Bezuglaya, E. P., Bovtenko, V. A., Stolper, Yu. M., Baumer, V. N., Bryleva, E. Yu. (2018). Quality risk management for salbutamol pressurized metered dose inhalers. *Drug development & registration*, 4, 49–61.
17. Gosudarstvenniy reestr lekarstvennykh sredstv (GRLS). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
18. Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
19. Sheth, P., Sandell, D., Conti, D. S., Holt, J. T., Hickey, A. J., Saluja, B. (2017). Influence of Formulation Factors on the Aerosol Performance of Suspension and Solution Metered Dose Inhalers: A Systematic Approach. *The AAPS Journal*, 19 (5), 1396–1410. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-017-0095-3>
20. Bovtenko, V. A., Bezuglaya, E. P., Stolper, Yu. M., Lyapunov, N. A. (2018). Izuchenie svoystv preparatov salbutamola sulfata v forme dozirovannykh ingyalyatorov pod davleniem. *Farmakom*, 1, 57–70.
21. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIV izdanie. Vol. 1 (2018). Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 1814.
22. Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) Including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents (2009). CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.
23. Note for Guidance on Pharmaceutical Development, Part I (2009). EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development).
24. Murtaza, G., Ahmad, M., Madni, M. A., Asghar, M. W. (2009). A new reverse phase HPLC method with fluorescent detection for the determination of salbutamol sulfate in human plasma. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 23 (1), 1–8. doi: <http://doi.org/10.4314/bcse.v23i1.21292>
25. Patel, N., Parmar, V. K. (2018). A Sensitive High-Performance Thin Layer Chromatography Method for Simultaneous Determination of Salbutamol Sulphate and Beclomethasone

Dipropionate from Inhalation Product. *Pharmaceutical Sciences*, 24 (2), 131–140. doi: <http://doi.org/10.15171/ps.2018.20>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238320

**PECULIARITIES OF DISORDERS OF NITROGEN OXIDE SYSTEM IN THE BLOOD AT ADRENALIN-INDUCED MYOCARDIAL INJURY IN CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS AND THEIR CORRECTION BY L-ARGININE**

p. 24–28

**Oksana Lys**, Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: [oksanka.lys@gmail.com](mailto:oksanka.lys@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5846-4105>

**Mykhailo Reheda**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pathological Physiology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1238-393X>

**Nataliya Sementsiv**, PhD, Department of Pathological Physiology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8254-1980>

**Mariana Reheda-Furdychko**, Doctor of Medical Sciences, Department of Anatomy Physiology and Pathology, Lviv Medical Institute, Polishchuka str., 76, Lviv, Ukraine, 79018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5519-5907>

**Stepan Reheda**, Doctor of Philosophy, Department of Surgical and Orthopedic Dentistry, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9142-7357>

**The aim:** of the study was to elucidate the changes to nitric oxide activity in the blood during adrenaline-induced myocardial injury under immobilization stress and to establish the corrective effect of L-arginine.

**Methods:** determination of free arginine was conducted by the method of Aleinikova T.L., total nitric oxide products in the blood by the method of Schmidt H.H., the total activity of nitric oxide synthase by the method of Sumbaiev V. V. Immobilization stress was reproduced by the method of Horizontov P. D. Adrenaline-induced myocardial injury was reproduced by the method of Markova O. O. L-arginine was injected based on scientific data by Kiryanova N. A.

**Results.** Studies have shown that on days 1 and 3 with adrenaline-induced myocardial injury under immobilization stress there was an increase in nitric oxide products in the blood, respectively, according to control. The use of L-arginine on the 5th day, led to a decrease in levels of NO products in the blood by less than, lower against the group of animals with MI and IS, to treatment.

**Conclusions.** Thus, biochemical studies of NO system in the dynamics of IS and MI showed an increase in food content and total synthase activity of NO on the background of reduced levels of L-arginine, which were detected at all stages of the study and

especially expressed on the 1st day before treatment. The use of the drug L-arginine, made it possible to identify its corrective effect on impaired metabolic processes in MI and IS

**Keywords:** Free arginine, nitric oxide system indicators, adrenaline-induced myocardial injury, immobilization stress

**References**

- Mortidelli, L., Bonavida, B. (Eds.) (2019). Therapeutic application of Nitric Oxide in Cancer and Inflammatory Disorders. Elsevier Academic Press, 113–123. doi: <http://doi.org/10.1016/c2018-0-00832-4>
- Nicolaidis, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P., Charmandari, E. (2015). Stress, the Stress System and the Role of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22 (1-2), 6–19. doi: <http://doi.org/10.1159/000362736>
- Spiers, J. G., Chen, H.-J. C., Sernia, C., Lavidis, N. A. (2015). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Frontiers in Neuroscience*, 8. doi: <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00456>
- Malakhov, V. O., Monastirskiy, V. O. (2010). Sovremennye idei pro imunny-neyroendokrinoy sistemi v normi i pri patologii. *Kniga spetsialista*, 11-12, 331–332.
- Levy, B. H., Tasker, J. G. (2012). Synaptic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6. doi: <http://doi.org/10.3389/fncel.2012.00024>
- Coletta, C., Papapetropoulos, A., Erdelyi, K., Olah, G., Modis, K., Panopoulos, P. et. al. (2012). Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (23), 9161–9166. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1202916109>
- Martínez-Ruiz, A., Cadenas, S., Lamas, S. (2011). Nitric oxide signaling: Classical, less classical, and nonclassical mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 51 (1), 17–29. doi: <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.010>
- Leo, C. H., Jelinic, M., Ng, H. H., Marshall, S. A., Novak, J., Tare, M. et. al. (2016). Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 174 (10), 1002–1014. doi: <http://doi.org/10.1111/bph.13614>
- Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., Weitzberg, E. (2015). Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14 (9), 623–641. doi: <http://doi.org/10.1038/nrd4623>
- Napoli, C., Ignarro, L. J. (2009). Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Archives of Pharmacal Research*, 32 (8), 1103–1108. doi: <http://doi.org/10.1007/s12272-009-1801-1>
- Kiryanova, N. A. (2006). Neurotropni ta imunotropni efekty of L-arhininu, 133.
- Khavrona, O. P. (2014). Influence of the dual COX-2/5-LOG inhibitor on the activity of L-arhinin/NO system in rat's blood with experimental ulcer of the stomach. *Bukovinian Medical Herald*, 2, 249–251.
- Gorizontov, P. D., Belousova, O. I., Fedorov, M. I. (1983). *Stress i sistema krovi*. Moscow: Meditsina, 338.
- Markova, O. O. (1998). *Myokardialna dystrofiia ta reaktyvnist orhanizmu*. Ternopil: Ukrmedknyha, 152.
- Aleynikova, T. L., Rubtsova, H. V., Pavlova, N. A. (2000). *Rukovodstvo po prakticheskim zanyatiyam po Biokhimi*. Moscow: Meditsina, 128.

16. Schmidt, H. H. H. W., Hofmann, H., Schindler, U., Shutenko, Z. S., Cunningham, D. D., Feelisch, M. (1996). No {middle dot}NO from NO synthase. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93 (25), 14492–14497. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14492>

17. Simpaev, V. V., YAsinskaya, I. M. (2000). Vliyanie DDT na aktivnost nitrit oksid sintazy u pecheni, legkikh ta golovnom mozge u kryss. Sovremennye problemy Toksikologii, 3, 3–7.

18. Tkach, E. I., Storozhuk, V. P. (2009). Zahalna teoriia statystyky. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury, 440.

19. Forstermann, U., Sessa, W. C. (2011). Nitric oxide synthases: regulation and function. European Heart Journal, 33 (7), 829–837. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>

20. Habib, S., Ali, A. (2011). Biochemistry of Nitric Oxide. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 26 (1), 3–17. doi: <http://doi.org/10.1007/s12291-011-0108-4>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238806

APPLICATION OF APPROACH FOR DEVELOPMENT OF HPTLC IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION METHODS FOR DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS AND TERPENOIDS OF SEVERAL THYMUS L. SPECIES

p. 29–36

**Kateryna Khokhlova**, PhD, Associate Professor, Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [kateryna\\_khokhlova@ukr.net](mailto:kateryna_khokhlova@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>

**Liliia Vyshnevskaya**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

**Oleksandr Zdoryk**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Quality, Standardization and Certification of Drugs, Institute of Professional Skills Improvement in Field of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>

**Olga Filatova**, PhD, Associate Professor, Department of Botany, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0507-8192>

The aim of this work was to improve the approaches for standardization of *Thymus L. species* by development of HPTLC identification of phenolic compounds (flavonoids and phenylpropanoids) and terpenoids (essential oils and triterpenoids) and quantitative determination of rosmarinic acid and flavonoids for six *Thymus L. species* of Ukraine flora, as well as determination of chromatographic profiles of *Thymus L. species* extracts obtained using different extraction methods.

**Materials and methods.** Objects were: samples of dry herb of *Th. serpyllum*, *Th. vulgaris*, *Th. Marschallianus*, *Th. Pallasianus*, *Th. calcareus*, and *Th. moldavicus* of Ukraine origin collected in

2019–2021 years or acquired commercially on Ukraine market. Instruments: CAMAG HPTLC Herbal System, visionCats 2.5. The analytical grade reagents were used. Reference substances were purchased from Extrasynthese, Sigma Aldrich. Chromatography was performed on HPTLC plates Si 60 F254, Merck according to the developed methods.

**Results.** A new approach for quality control of different *Thymus L. species* of Ukraine flora included the development of HPTLC methods for identification of main groups of bioactive substances of these species, such as flavonoids and phenylpropanoids, essential oils, triterpenoids; development of quantification method of rosmarinic acid and assay of total flavonoids, expressed as luteolin-7-O-glucoside. The characteristic HPTLC fingerprints of six *Thymus L. species* in three mobile phases of different polarities that cover a wide range of bioactive substances were established. The content of rosmarinic acid in different *Thymus L. species* samples was in the range of 0.11–0.72 %: *Th. moldavicus* – 0.11 %; *Th. Marschallianus* – 0.19–0.27 %; *Th. serpyllum* – 0.38 %; *Th. vulgaris* – 0.51 %; *Th. calcareus* – 0.56 %; *Th. Pallasianus* – 0.72 %. The total flavonoids content, expressed as luteolin-7-O-glucoside, was in the range of 0.8–2.72 %: *Th. moldavicus* – 0.8 %; *Th. serpyllum* – 0.87 %; *Th. vulgaris* – 1.06 %; *Th. Pallasianus* – 1.28 %; *Th. Marschallianus* – 1.89 %; *Th. calcareus* – 2.72 %.

**Conclusions.** The proposed scientific approach for quality evaluation of *Thymus L. species* using HPTLC allows to determine comprehensive information of chemical composition and content of active substances of multiple samples in parallel, in a cost and time-efficient manner

**Keywords:** high-performance thin-layer chromatography, *Thymus*, standardization, identification, quantification, flavonoids, essential oils, triterpenoids

## References

- Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, Iu. N. et al. (1987). Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy. Kyiv: Naukova dumka, 548.
- Shishkin, B. K. (Ed.) (1954). Flora SSSR. Vol. XXI. Moscow: AN SSSR, 704.
- Starchak, Iu. A. (2016). Farmakognosticheskoe izuchenie rastenii roda timian (*Thymus L.*) kak perspektivnogo istochnika polucheniia fitopreparatov. Kursk, 472.
- Ivashin, D. S., Katina, Z. F., Rybachuk, I. Z., Ivanov, V. S., Butenko, L. T. (1974). Lekarstvennye rasteniia Ukrainy. Spravochnik dlia sborschika i zagotovitelia. Kyiv: Urozhai, 360.
- European Pharmacopoeia 9.0. (2016). Available at: <https://www.coe.int/en/web/portal/-/the-9th-edition-european-pharmacopoeia-maintaining-high-quality-standards-in-a-dynamic-global-environment>
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2.0). (2015). Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 2 (2nd ed.). (2018). Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr.
- Cacigueral, S., Frommenwiler, D., Reich, E., Roser, V. (2018). High performance thin-layer chromatography (HPTLC) in the quality control of herbal products. Recent Advances in Pharmaceutical Sciences VIII, 119–136.
- Do, T. K. T., Clark, K., Christen, P., Reich, E. (2020). Quality assessment of *Sclerocarya birrea* leaves and leaves products from Burkina Faso based on fingerprinting using HPTLC. JPC – Journal of Planar Chromatography – Modern TLC, 33 (5), 439–448. doi: <http://doi.org/10.1007/s00764-020-00058-5>

10. Russia State Pharmacopoeia 13 (XIII) online. Available at: <https://pharmacopoeia.ru/en/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>

11. Marakhova, A. I. (2016). Unifikatsiia fiziko-khimi-cheskikh metodov analiza lekarstvennogo rastitelnogo syria i kompleksnykh preparatov na rastitelnoi osnovе. Moscow, 313.

12. Nowak, R., Wójciak-Kosior, M., Sowa, I., Sokołowska-Krzaczek, A., Pietrzak, W., Szczodra, A., Kocjan, R. (2013). HPTLC-densitometry determination of triterpenic acids in *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis* and *Syzygium aromaticum*. *Acta poloniae pharmaceutica*, 70 (3), 413–418.

13. Ayeleso, T., Matumba, M., Mukwevho, E. (2017). Oleonic Acid and Its Derivatives: Biological Activities and Therapeutic Potential in Chronic Diseases. *Molecules*, 22 (11), 1915. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22111915>

14. A pipeline for the discovery, sustainable production and commercial utilisation of known and novel high-value triterpenes with new or superior biological activities (2018). Available at: <https://cordis.europa.eu/project/id/613692/reporting>

15. Khokhlova, K. O., Vyshnevskaya, L. I., Zdoryk, O. A., Kapustianskyi, I. Yu. (2021). Pat. No. 146608 UA. Sposib kilkisnoho vyznachennia kysloty rozmarynovoi metodom vysokoelektyvnoi tonkosharovoi khromatohrafii. MPK: G01N 33/02 (2006.01). No. u202006908; declared: 28.10.2020; published: 04.03.2021, Bul. No. 9.

16. Pharmeuropa Archives (2012). Texts for comment 24.4. EDQM. Available at: [https://pharmeuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37164/Pharmeuropa\\_24.04E.pdf](https://pharmeuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37164/Pharmeuropa_24.04E.pdf)

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239279

## THEORETICAL STUDY OF THE POSSIBILITY OF DECAMETHOXIN COMPLEXES WITH THIOTRIAZOLINE TO BE FORMED

p. 37–42

**Ludmila Kucherenko**, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2229-0232>

**Svetlana Shishkina**, PhD, Analyst, NVO Pharmatron, Ivana Hutnyka-Zaluzhnoho str., 23, Zaporizhzhia, Ukraine, 69096  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-1061>

**Elena Chonka**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035  
E-mail: [helengulevskaya@gmail.com](mailto:helengulevskaya@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6793-2668>

*Over the last decade, much attention has been paid to the prevention and treatment of chronic diseases of the oral mucosa. This is primarily due to the increase in the number of patients who seek dental care for diseases of the oral mucosa (DOM). Currently, due to the lack of special epidemiological studies, information on the pathology of the oral mucosa in the literature is almost non-existent. The etiology and pathogenesis have not been definitively elucidated. It is established that a significant role in the pathogenesis of chronic inflammatory processes be-*

*longs to the state of the microbiocenosis of the oral mucosa.*

*One of the most striking examples of domestic drugs of the antioxidant group is thiotriazoline, developed by the staff of the NGO “Pharmatron”, as well as specialists of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporozhye State Medical University under the leadership of professor Mazur I. A. This drug has an antioxidant and membrane-stabilizing effect.*

**The aim.** *The combined use of several drugs can be complicated by the formation of their supramolecular complexes. Therefore, before the introduction of several substances in it is necessary to model the possibility of intermolecular interactions between them. For this purpose, methods of quantum chemistry are used.*  
**Material and methods.** *We examined the structures and energy characteristics of the complexes, formed thiotriazoline and decamethoxin, also carried out analysis and established at what temperature the formation of a substance from two active components was possible.*

**Results.** *As a result, the probability of the formation of intermolecular hydrogen bonds is reduced, which is very well seen in the trend of interactions between acid and morpholine.*

**Conclusions.** *Quantum chemical study of a two-component system consisting of thiotriazoline and decamethoxine showed that the most energetically advantageous three-component complexes have a sufficiently low interaction energy of thiotriazoline and decamethoxine. In addition, the data that are provided in the analysis of the tree diagram suggest that in the technological process in the manufacture of dosage forms, it is advisable to use a temperature not higher than 115 °C*

**Keywords:** *thiotriazoline, decamethoxine, molecular compounds, diseases, quantum chemical calculations, interaction energy*

## References

1. Neese, F. (2011). The ORCA program system. *WIREs Computational Molecular Science*, 2 (1), 73–78. doi: <http://doi.org/10.1002/wcms.81>
2. Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromyleva, O. V., Shishkin, O. V. (2014). A Theoretical Structural Study of Isoniazid Complexes with Thiotriazoline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 438–443. doi: <http://doi.org/10.1007/s10593-014-1493-4>
3. Kruse, H., Grimme, S. (2012). A geometrical correction for the inter- and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems. *The Journal of Chemical Physics*, 136 (15), 154101. doi: <http://doi.org/10.1063/1.3700154>
4. Kucherenko, L. I., Borsuk, S. O., Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Stebliuk, V. S. (2016). Pat. No. 112513 UA. Combined drug with anxiolytic, stress-protective, nootropic and antioxidant action. MPK: IPC (2016), A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61 P 25/00 A61P 25/28 (2006.01). No. a201604961; declared 04.05.2016; published: 24.06.16, Bull. No. 12.
5. Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromyleva, O. V., Shishkin, O. V. (2014). A Theoretical Structural Study of Isoniazid Complexes with Thiotriazoline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 438–443. doi: <http://doi.org/10.1007/s10593-014-1493-4>
6. Petersen, P. E., Bourgeois, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S., Ndiaye, C. (2015). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*, 83 (9), 661–669.

7. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A. (2014). Antioxidants: clinical and pharmacological aspect. Ukrainian medical chronograph, 1, 22–28.

8. Iglesias-Sancho, M., Llambí Mateos, F., Salleras-Redonnet, M. (2020). Formulación magistral en patología de la mucosa oral. Actas Dermo-Sifiliográficas, 111 (10), 822–828. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.004>

9. Kruglyak, Yu. A. (2020). Quantum modeling in quantum chemistry. Odessa: TPP, 339.

10. Osadko, I. S. (2018). Quantum dynamics of molecules interacting with photons, phonons and tunnel systems. Fizmatlit Publishing House. EBS Lan. Available at: <https://e.lanbook.com/book/105025>

11. Kuznetsov, S. I., Leader, A. M. (2015). Physics. Wave optics. Quantum nature of radiation. Elements of atomic and nuclear physics. Moscow: University textbook, SIC INFRA-M, 212. Available at: <http://znanium.com/catalog/product/438135>

12. Codina, A., Iglesias-Sancho, M. (2017). Manual de formulación de medicamentos individualizados en mucosas. Acofarma distribución.

13. Ma, Y., Liu, Y., Su, H., Wang, L., Zhang, J. (2018). Relationship between hydrogen bond and viscosity for a series of pyridinium ionic liquids: Molecular dynamics and quantum chemistry. Journal of Molecular Liquids, 255, 176–184. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.121>

14. Sánchez, J., Conejero, C., Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. Actas Dermo-Sifiliográficas, 111 (6), 471–480. doi: <http://doi.org/10.1016/j.adengl.2019.09.006>

15. Sawada, S., Chosa, N., Ishisaki, A., Naruishi, K. (2013). Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 $\beta$  and IL-6. Biomedical research, 34 (1), 31–40. doi: <http://doi.org/10.2220/biomedres.34.31>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239332

## DEVELOPMENT OF GREEN PRODUCTION TECHNOLOGY AND RESEARCH OF HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS ROOT DRY EXTRACT

p. 43–49

**Anna Kriukova**, PhD, Associate Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [kriukova92@gmail.com](mailto:kriukova92@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-0976>

**Dmytro Lytkin**, PhD, Vice-Director, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

**Mykhailo Marchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1101-3662>

**Inna Vladymyrova**, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Vice-rector for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-4840>

*The aim of this work is to study of standardization parameters and pharmacological properties of Harpagophytum procumbens (H. procumbens) root dry extract.*

*Materials and methods* – obtaining of *H. procumbens* root dry extract was performed in accordance with developed scheme that is characterized by simplicity and cost-effectiveness of technology compared to analogous scheme. Study of standardization parameters of obtained extract was performed in accordance with the requirements of the monograph «Harpagophyti extractum siccum» of the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.2., harmonized with the monograph «Harpagophyti extractum siccum» of the European Pharmacopoeia 9.5. Pharmacology study of analgesic and anti-inflammatory activities were conducted on the rat paw formalin-induced edema model.

*Results.* Obtained *H. procumbens* root dry extract is a free flowing, non-hygroscopic, light brown powder with taste and odor that is specific to raw material of *H. procumbens*. Determined loss on drying was  $3.2 \pm 0.18$  %. Content of heavy metals in dry extract was not more than 0.01 % (100 ppm). Harpagoside was identified by TLC method. Chromatographic zones on the obtained chromatograms of the reference solution and test solutions are the same in intensity of a color, cross-over and sharpness of development. Based on the results of the research performed by HPLC method, it has been established that content of harpagoside in investigated *H. procumbens* root dry extract is  $2.50 \pm 0.02$  %.

According to the results of pharmacological research it was found that investigated dry extract (the content of harpagoside is not less than 37.0 mg/kg) showed a higher activity compared to reference drug («Phong Te Thap»).

*Conclusions.* A new method of obtaining dry extract of *H. procumbens* (3.5:1) was proposed. The developed green production technology is simple; it does not require special equipment and expensive solvents. A correspondence of quality parameters with the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine and European Pharmacopoeia: appearance, identification of harpagoside and fructose, loss of drying, content of heavy metals, assay of harpagoside ( $2.50 \pm 0.02$  %) was set. Analgesic and anti-inflammatory activities of *H. procumbens* dry extract has been established

**Keywords:** *Harpagophytum procumbens*, harpagoside, standardization parameters, analgesic and anti-inflammatory activities

## References

1. Briggs, A. M., Woolf, A. D., Dreinhöfer, K., Homb N., Hoy, D. G., Kopansky-Giles, D. et. al. (2018). Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization, 96 (5), 366–368. doi: <http://doi.org/10.2471/blt.17.204891>

2. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 (2013). World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>

3. Shhorichna dopovid pro stan zdorovya naseleण्या, sanitarno-epidemichnu situaciyu ta rezultati diyalnosti sistemi oxoroni zdorovya Ukraini (2017). Kyiv: Ministry of Health Care of Ukraine, Public establishment “Ukrainian Institute of Strategic Researches MHC of Ukraine”, 516.

4. Cavero, R. Y., Calvo, M. I. (2015). Medicinal plants used for musculoskeletal disorders in Navarra and their phar-

macological validation. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 255–259. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.078>

5. Bee, T. A., Liew, A. (2010). Dietary Supplements Used in Osteoarthritis. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 19(3), 237–247. doi: <http://doi.org/10.1177/201010581001900310>

6. Mobasheri, A. (2012). Intersection of Inflammation and Herbal Medicine in the Treatment of Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, 14 (6), 604–616. doi: <http://doi.org/10.1007/s11926-012-0288-9>

7. Van Wyk, B.-E., Wink, M. (Eds.) (2014). *Phytomedicines, Herbal drugs and Poisons*. Cambridge Cambridge University Press, Briza, Kew Publishing, 304.

8. Mobasheri, A., Henrotin, Y., Biesalski, H.-K., Shakibaei, M. (2012). Scientific Evidence and Rationale for the Development of Curcumin and Resveratrol as Nutraceuticals for Joint Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 13 (4), 4202–4232. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms13044202>

9. Wink, M. (2015). Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines*, 2 (3), 251–286. doi: <http://doi.org/10.3390/medicines2030251>

10. Cameron, M., Gagnier, J. J., Little, C. V., Parsons, T. J., Blümle, A., Chrubasik, S. (2009). Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis. Part I: Osteoarthritis. *Phytotherapy Research*, 23 (11), 1497–1515. doi: <http://doi.org/10.1002/ptr.3007>

11. Heinrich, M., Barnes, J., Prieto-Garcia, J., Gibbons, S., Williamson, E. (2012). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. Oxford: Elsevier Health Sciences, 336.

12. Abdelouhab, N., Heard, C. (2008). Effect of the Major Glycosides of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) on Epidermal Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Vitro. *Journal of Natural Products*, 71 (5), 746–749. doi: <http://doi.org/10.1021/np070204u>

13. Rahimi, A., Razmkhah, K., Mehrnia, M., Mohamadian, A., Sahebamee, H., Salehi, S. et. al. (2016). Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and anti-analgesic compound from *Harpagophytum procumbens* based on their interactions with COX-2 enzyme. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6 (3), 227–231. doi: [http://doi.org/10.1016/s2222-1808\(15\)61019-2](http://doi.org/10.1016/s2222-1808(15)61019-2)

14. Mncwangi, N., Chen, W., Vermaak, I., Viljoen, A. M., Gericke, N. (2012). Devil's Claw – a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143 (3), 755–771. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>

15. Chrubasik, J., Chrubasik, S., Roufogalis, B. (2010). Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic or low back pain. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 11, 12. doi: <http://doi.org/10.1111/j.2042-7166.2006.tb04734.x>

16. Kriukova, A., Vladymyrova, I. (2015). Analytical review of modern herbal medicines used in musculoskeletal system diseases. *ScienceRise*, 10 (4 (15)), 24–31. doi: <http://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52001>

17. State register of medicinal products of Ukraine. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>

18. Rolland, Y. (2010). No. US 12/599,146. Duval Ch. Novel method for preparing purified extracts of *harpagophytum procumbens*. 09.12.2010. US20100311675 A1.

19. Cvjetko Bubalo, M., Vidovic, S., Radojic Redovnikovic, I., Jokic, S. (2015). Green solvents for green tech-

nologies. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 90 (9), 1631–1639. doi: <http://doi.org/10.1002/jctb.4668>

20. Abert Vian, M., Allaf, T., Vorobiev, E., Chemat, F.; Chemat, F., Vian, M. A. (Eds.) (2014). Solvent-free extraction: myth or reality? *Alternative Solvents for Natural Products Extraction*. doi: <http://doi.org/10.1007/978-3-662-43628-8>

21. State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines», 1128.

22. European Pharmacopoeia (2018). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1334.

23. Rukovodstvo po ekspertyze lekarstvennyh sredstv. Part I (2013). Moscow: Grif i K, 328.

24. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe (1986). Strasbourg, 52.

25. Voloshuk, N. I., Taran, I. V., Konyukh, S. A. (2015). Influence of hydrogen sulfide on analgesic and anti-inflammatory effects of diclofenac sodium in experiments. *Bulletin of Vinitsa National Medical University*, 19 (1), 51–54.

26. Rebrova, O. (2006). Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 312.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239335

#### COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL SHOOTS AND LEAVES OF *LAURUS NOBILIS L.* UKRAINIAN ORIGIN

p. 50–58

**Olga Khvorost**, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
E-mail: [khvorost09101960@gmail.com](mailto:khvorost09101960@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

**Irina Posohova**, Postgraduate Student, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8487-5557>

**Yuliia Fedchenkova**, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Chemistry and Pharmacy, Nizhyn Mykola Gogol State University, Graftska str., 2, Nizhyn, Chernihiv Region, Ukraine, 16600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-3053>

**Kateryna Skrebtsova**, PhD, Assistant Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-8761>

*The aim of our work was to carry out a comparative analysis of the essential oils of shoots and leaves of *Laurus nobilis L.* Ukrainian flora and to determine the prospects for their use in pharmacy.*

*Materials and methods. Raw materials for obtaining essential oil (shoots and leaves) of *Laurus nobilis L.* were harvested in November 2017 in the southern regions of Ukraine.*



By the method of chromatography-mass spectrometry using an Agilent Technology 6890N chromatograph, the component composition of 4 samples of essential oil of *Laurus nobilis* L. raw material was investigated and identified.

The composition of the essential oil was identified by comparing the results with the data from the NIST 02 mass spectra library (more than 174,000 substances).

**Results.** Thus, in the studied series of the essential oil of the shoots, a similarity was observed both in the set of components and in the relative content of a number of individual compounds and compounds of structurally related groups. The content in these samples was dominated by 1,8-cineole (19.63 % of the amount and 12.93 % of the amount, respectively),  $\alpha$ -terpinyl acetate (16.22 % of the amount and 16.03 % of the amount, respectively).

In contrast to the series of the essential oil of the shoots, the component composition of the essential oil of the leaves of the two series was significantly different. In both studied series, only 3 compounds were identified that are common - these are aromatic compounds methyleugenol, trans-methylisoeugenol, and the sesquiterpenoid caryophyllene oxide.

**Conclusions.** Thus, a comparative analysis of the component composition of biologically active substances in the essential oils of shoots and leaves of the *Laurus nobilis* L. Ukrainian harvest showed the prospects for further pharmacognostic research of this plant as a source of medicinal raw materials

**Keywords:** *Laurus nobilis* L., shoots, leaves, essential oil, 1,8-cineole,  $\alpha$ -terpinyl acetate, spatulenol, methyleugenol

## References

1. Laurel noble (*Laurus nobilis*). Available at: <https://lektrava.ru/encyclopedia/lavr-blagorodnyy/>
2. Barroso, W., Duarte Gondim, R., Marques, V., Lael, M., Santos, P., Oliveira Castro, A. et al. (2018). Pharmacognostic Characterization of *Laurus nobilis* L. Leaves. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 10 (1), 30–37. Available at: <https://www.jocpr.com/archive/jocpr-volume-10-issue-1-year-2018.html>
3. Basak, S. S., Candan, F. (2013). Effect of *Laurus nobilis* L. Essential Oil and its Main Components on  $\alpha$ -glucosidase and Reactive Oxygen Species Scavenging Activity. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 12 (2), 367–379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813252>
4. Muñoz-Márquez, D. B., Wong-Paz, J. E., Contreras-Esquivel, J. C., Rodríguez-Herrera, R., Aguilar, C. N. (2018). Bioactive compounds from bay leaves (*Laurus nobilis*) extracted by microwave technology. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 73 (9-10), 401–407. doi: <http://doi.org/10.1515/znc-2018-0009>
5. Mansour, O., Darwish, M., Ismail, G., Douba, Z., Ismaeel, A., Eldair, K. (2018). Review Study on the Physiological Properties and Chemical Composition of the *Laurus nobilis*. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*, 5 (1), 225–231. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/323883941\\_Review\\_Study\\_on\\_the\\_Physiological\\_Properties\\_and\\_Chemical\\_Composition\\_of\\_the\\_Laurus\\_nobilis](https://www.researchgate.net/publication/323883941_Review_Study_on_the_Physiological_Properties_and_Chemical_Composition_of_the_Laurus_nobilis)
6. Bayramoglu, B., Sahin, S., Sumnu, G. (2009). Extraction of Essential Oil from Laurel Leaves by Using Microwaves. *Separation Science and Technology*, 44 (3), 722–733. doi: <http://doi.org/10.1080/01496390802437271>
7. Furtado, R., Baptista, J., Lima, E., Paiva, L., Barroso, J. G., Rosa, J. S., Oliveira, L. (2014). Chemical composition and biological activities of *Laurus* essential oils from different Macaronesian Islands. *Biochemical Systematics and Ecology*, 55, 333–341. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bse.2014.04.004>
8. Boughendjioua, H. (2017). Effective antifungal and antioxidant properties of essential oil extracted from the leaves of *Laurus nobilis* L. wild-growing in Algeria. *International Journal of Biosciences*, 11 (4), 164–172. Available at: <http://doi.org/10.12692/ijb/11.4.164-172>
9. Fidan, H., Stefanova, G., Kostova, I., Stankov, S., Damyanova, S., Stoyanova, A., Zheljzkov, V. D. (2019). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Laurus nobilis* L. Essential Oils from Bulgaria. *Molecules*, 24 (4), 804. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules24040804>
10. Kovacevic, N. N., Simic, M. D., Ristic, M. S. (2007). Essential oil of *Laurus nobilis* from Montenegro. *Chemistry of Natural Compounds*, 43 (4), 408–411. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-007-0150-x>
11. Caputo, L., Nazzaro, F., Souza, L., Aliberti, L., De Martino, L., Fratianni, F. et al. (2017). *Laurus nobilis*: Composition of Essential Oil and Its Biological Activities. *Molecules*, 22 (6), 930. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22060930>
12. Bhourri, N., Debbabi, F., Ben Salem, I., Ben Abdesslem, S. (2018). Exploitation of essential oil extracted from Tunisian *Laurus nobilis* for the development of PET antibacterial sutures. *The Journal of The Textile Institute*, 109 (10), 1282–1292. doi: <http://doi.org/10.1080/00405000.2017.1423006>
13. Marques, A., Teixeira, B., Nunes, M. L. (2016). Bay Laurel (*Laurus nobilis*) Oils. *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*, 239–246. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-12-416641-7.00026-2>
14. Kaur, M., Chahal, K., Kumar, A., Kaur, R. (2018). Nematicidal activity of bay leaf (*Laurus nobilis* L.) essential oil and its components against *Meloidogyne incognita*. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6 (2), 1057–1064. Available at: [https://www.semanticscholar.org/paper/Nematicidal-activity-of-bay-leaf-\(Laurus-nobilis-Kaur-hahal/5dfc8d9147215198bcc8417489b91ff77f92a9f2](https://www.semanticscholar.org/paper/Nematicidal-activity-of-bay-leaf-(Laurus-nobilis-Kaur-hahal/5dfc8d9147215198bcc8417489b91ff77f92a9f2)
15. Fonseca, B., Mestre, V. F., Colaço, B., Pires, M., Martins, T., Gil da Costa, R. et al. (2018). *Laurus nobilis* (laurel) aqueous leaf extract's toxicological and anti-tumor activities in HPV16-transgenic mice. *Food & Function*, 9, 4419–4428. doi: <http://doi.org/10.1039/c8fo00783g>
16. Kivçak, B., Mert, T. (2002). Preliminary evaluation of cytotoxic properties of *Laurus nobilis* leaf extracts. *Fitoterapia*, 73 (3), 242–243. doi: [http://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00060-6](http://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00060-6)
17. Siriken, B., Yavuz, C., Guler, A. (2018). Antibacterial Activity of *Laurus nobilis*: A review of literature. *Medical Science and Discovery*, 5 (11), 374–379. doi: <http://doi.org/10.17546/msd.482929>
18. Fernandez, C. M. M., da Rosa, M. F., Fernandez, A. C. A. M., Lorenzetti, F. B., Raimundo, K. F., Cortez, D. A. G. et al. (2018). Larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oil of *Laurus nobilis* leaves obtained at different seasons. *Journal of Essential Oil Research*, 30 (5), 379–387. doi: <http://doi.org/10.1080/10412905.2018.1473294>
19. Tabanca, N., Avonto, C., Wang, M., Parcher, J. F., Ali, A., Demirci, B. et al. (2013). Comparative Investigation of *Umbellularia californica* and *Laurus nobilis* Leaf Essential Oils and Identification of Constituents Active against *Aedes aegypti*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (50), 12283–12291. doi: <http://doi.org/10.1021/jf4052682>

20. Kyslychenko, A., Dyakonova, Ya., Alexandrov, A., Darmogray, R. (2008). Gas chromatography with mass-spectrometric detection of the components of the essential oils from *Achillea carpatica* Blocki ex Dubovik and *Echinaceae pallida* (Nutt.) Herba Polonica Journal, 54 (4), 62–67. Available at: <http://www.herbapolonica.pl/articles/view/38>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239389

**SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO MODELING THE OPTIMAL STRATEGY FOR INCREASING THE COMPETITIVENESS OF PHARMACY CHAINS OF DIFFERENT SIZES**

p. 59–66

**Iryna Bondariva**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [fmf@nuph.edu.ua](mailto:fmf@nuph.edu.ua)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2415-9780>

**Volodymyr Malyi**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6028-1890>

**Olga Posilkina**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, PhD, Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>

**Zhanna Mala**, PhD, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0628-0202>

**Maryna Nessonova**, PhD, Associate Professor, Department of Educational and Information Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-317X>

*The aim of the work is to develop scientific and methodological approaches to modelling the optimal strategy to increase the competitiveness of pharmacy chains (PC), which belong to different clusters.*

*Materials and methods.* The algorithm for determining the optimal strategy for increasing the competitiveness of PC for different clusters using the method of constructing a decision tree and cluster analysis is proposed. To solve this problem, an expert survey of more than 400 pharmacy managers, who were part of the PC of different sizes, was previously conducted. According to the results of an expert survey using hierarchical clustering methods based on the values of 13 input variables – scores of the strengths of the competitiveness of the PC, three clusters of networks were identified, each of which proposed its own algorithm for modelling the optimal strategy of competitiveness.

*Results.* Using modern economic and mathematical tools, the distribution of PC depending on their size into clusters for modelling

the dynamics of competitiveness is substantiated. Indicators are identified, which show a significant difference between clusters, which was taken into account in the process of modelling and selection of the optimal strategy to increase the competitiveness of PC. It is established that the biggest negative impact on the strategy of increasing the competitiveness of small networks has a slow response to changes in market conditions, the biggest positive impact – the availability of additional services in the networks; for medium PC the most important factors influencing the level of competitiveness are the location of pharmacies and competent management; for large PC – the use of modern automated management programs, the level of efficiency of the marketing complex and location features.

The algorithm of the generalized model of “decision tree” for a choice of optimum strategy of increase of competitiveness depending on the size of PC is constructed. It was found that the following factors are of the greatest importance: the size of the PC, the use of the discount card system, and the least – the speed of response to market changes and the stability of the financial condition.

**Conclusions.** The proposed generalized mathematical model of the “decision tree” allows a reasonable approach to choosing the optimal strategy to increase the competitiveness of PC depending on its size. The assessment of the importance of predictor variables for each cluster of PC allows determining the priority factors in the implementation of measures aimed at implementing the chosen strategy to increase competitiveness

**Keywords:** strategy, competitiveness, pharmacy chains, decision tree, clusters

## References

- Mala, Z. V., Posylkina, O. V., Nessonova, M. M. (2017). Methodological approaches to the analysis and assessment of marketing competitive advantages of pharmacy networks. *Social Pharmacy in Health Care*, 3 (1), 41–51. doi: <http://doi.org/10.24959/sphhcj.17.67>
- Medina, L. A., Kremer, G. E. O., Wysk, R. A. (2013). Supporting medical device development: a standard product design process model. *Journal of Engineering Design*, 24 (2), 83–119. doi: <http://doi.org/10.1080/09544828.2012.676635>
- Ushakova, I. A., Dorokhova, L. P., Malyi, V. V., Dorokhov, A. V. (2020). Assessment of a pharmacy as a pharmaceutical service environment. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 20 (1), 24–30.
- Niziolek, L., Chiam, T. C., Yih, Y. (2012). A simulation-based study of distribution strategies for pharmaceutical supply chains. *IIE Transactions on Healthcare Systems Engineering*, 2 (3), 181–189. doi: <http://doi.org/10.1080/19488300.2012.709583>
- Settanni, E., Harrington, T. S., Srail, J. S. (2017). Pharmaceutical supply chain models: A synthesis from a systems view of operations research. *Operations Research Perspectives*, 4, 74–95. doi: <http://doi.org/10.1016/j.orp.2017.05.002>
- Harrington, T. S., Phillips, M. A., Srail, J. S. (2016). Reconfiguring global pharmaceutical value networks through targeted technology interventions. *International Journal of Production Research*, 55 (5), 1471–1487. doi: <http://doi.org/10.1080/00207543.2016.1221541>
- Mehralian, G., Zarenezhad, F., Rajabzadeh Ghatari, A. (2015). Developing a model for an agile supply chain in pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*, 9 (1), 74–91. doi: <http://doi.org/10.1108/ijphm-09-2013-0050>

8. Will M. Bertrand, J., Fransoo, J. C. (2002). Operations management research methodologies using quantitative modeling. *International Journal of Operations & Production Management*, 22 (2), 241–264. doi: <http://doi.org/10.1108/01443570210414338>

9. Brandenburg, M., Govindan, K., Sarkis, J., Seuring, S. (2014). Quantitative models for sustainable supply chain management: Developments and directions. *European Journal of Operational Research*, 233 (2), 299–312. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejor.2013.09.032>

10. Narayana, S. A., Kumar Pati, R., Vrat, P. (2014). Managerial research on the pharmaceutical supply chain – A critical review and some insights for future directions. *Journal of Purchasing and Supply Management*, 20 (1), 18–40. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pursup.2013.09.001>

11. Chung, S. H., Kwon, C. (2016). Integrated supply chain management for perishable products: Dynamics and oligopolistic competition perspectives with application to pharmaceuticals. *International Journal of Production Economics*, 179, 117–129. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpe.2016.05.021>

12. Posilkina, O., Bondarieva, I., Malyi, V., Timanyuk, I., Mala, Z. (2021). Peculiarities of effective management of products assortment depending on different sizes of pharmacy chains. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (30), 55–63. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230287>

13. Ahmadiani, S., Nikfar, S. (2016). Challenges of access to medicine and the responsibility of pharmaceutical companies: a legal perspective. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24, 124–130. doi: <http://doi.org/10.1186/s40199-016-0151-z>

14. Ranyard, J. C., Fildes, R., Hu, T.-I. (2015). Reassessing the scope of OR practice: The Influences of Problem Structuring Methods and the Analytics Movement. *European Journal of Operational Research*, 245 (1), 1–13. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejor.2015.01.058>

15. Saghiri, S., Wilding, R., Mena, C., Bourlakis, M. (2017). Toward a three-dimensional framework for omni-channel. *Journal of Business Research*, 77, 53–67. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jbusres.2017.03.025>

16. Liu, J., Gong, Y. (Yale), Zhu, J., Zhang, J. (2018). A DEA-based approach for competitive environment analysis in global operations strategies. *International Journal of Production Economics*, 203, 110–123. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpe.2018.05.029>

17. Zaki, M. J., Wagner, M. Jr. (2020). *Data Mining and Machine Learning: Fundamental Concepts and Algorithms*. Cambridge University Press. Available at: [https://dataminingbook.info/book\\_html/](https://dataminingbook.info/book_html/)

18. Lyman, R. O., Longnecker, M. (2010). *An Introduction to Statistical Methods and Data Analysis*. Brooks/Cole: Cengage Learning, 1296.

19. Masoumi, A. H., Yu, M., Nagurney, A. (2012). A supply chain generalized network oligopoly model for pharmaceuticals under brand differentiation and perishability. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 48 (4), 762–780. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tre.2012.01.001>

20. Nagurney, A., Nagurney, Li, L. S. (2013). Pharmaceutical supply chain networks with outsourcing under price and quality competition. *International Transactions in Operational Research*, 20 (6), 859–888. doi: <http://doi.org/10.1111/itor.12031>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239431

## SHAPING OF THE EVIDENCE-BASED SUBSTITUTION CONCEPTUAL FRAMEWORK OF THE ORIGINAL MEDICINES TO GENERIC COUNTERPARTS IN UKRAINE

p. 67–77

**Viktoriia Dobrova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [vd311270@gmail.com](mailto:vd311270@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>

**Oleksii Popov**, PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>

**Igor Zupanets**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

**Kateryna Tkachenko**, PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-366X>

**The aim.** To develop conceptual framework of the strategy for a reasonable transition from original to generic medicines by complex implementation of proper bioequivalence studies and sufficient therapeutic drug monitoring management.

**Materials and methods.** To conduct the study, we used the lists of medicines included in the state reimbursement program “Dostupny Liky” (Affordable Medicines), and materials of reports on medicines public procurement provided on the website of the Ministry of Health of Ukraine and the National Health Service of Ukraine, as well as information data on the results of studies of the quality and effectiveness of these drugs provided by the Rx-Index website. In the course of the study, the methods of logical analysis, SWOT analysis, and statistical evaluation of results, Kingdon’s Policy Streams Approach and the method of flow-charts construction were used. The concept of evidence-based medicine substitution formation in Ukraine was designed applying the Policy Streams Approach.

**Results.** The analysis of public procurement programs for drugs for the period 2018–2020, as well as the analysis of drugs included in the new list under the “Dostupny Liky” (Affordable Medicines) program, carried out in the course of the study, showed that the level of evidence of data on assessing their effectiveness remains low. At the same time, more than 1.5 billion UAH (~ 50 mln USD) is spent annually on the purchase of such drugs and reimbursement of their cost, and the question of the optimal selection and monitoring of pharmacotherapy with these drugs remains open. A structural model has been developed, in which three basic levels are identified: provision of regulatory and financial components, executive and the level of implementation of the results. The SWOT-analysis of the strengths and weaknesses, as well as external opportunities and threats for the implementation of the conceptual

framework made it possible to substantiate the advantages and reveal the possibilities of attracting clinical centers of universities and research institutions to the implementation of the concept. A framework for the interaction of a research center with health care institutions in the implementation of therapeutic drug monitoring was developed for low-income and low-middle income countries on the example of Ukraine. Distribution of responsibilities was proposed and the basic principles of interaction between performers of therapeutic drug monitoring were highlighted.

**Conclusions.** Based on the results of the analysis of the evidence of the quality and effectiveness of drugs included in public procurement and in reimbursement programs, the key problems of organizing pharmaceutical provision of an appropriate level of quality for a number of chronic diseases requiring lifelong therapy were identified. The conceptual framework of evidence-based original medicines substitution to generic counterparts have been formed; and the ways of its implementation in the conditions of scarce financial resources on the example of Ukraine have been substantiated

**Keywords:** bioequivalence, generic drug, therapeutic drug monitoring, narrow therapeutic index, evidence-based medicine, affordable medicines

## References

1. Maxwell, S. R. (2016). Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clinical Medicine*, 16 (5), 459–464. doi: <http://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-459>
2. Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K. et. al. (2017). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51 (01/02), 9–62. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
3. Van Gelder, T. (2011). European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transplant International*, 24 (12), 1135–1141. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x>
4. Liu, Q., Smith, A. R., Park, J. M., Oguntimein, M., Dutcher, S., Bello, G. et. al. (2018). The adoption of generic immunosuppressant medications in kidney, liver, and heart transplantation among recipients in Colorado or nationally with Medicare part D. *American Journal of Transplantation*, 18 (7), 1764–1773. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.14722>
5. Evaluation of the Affordable Medicines Programme in Ukraine (2019). WHO Regional office for Europe. Available at: <https://www.euro.who.int/en/countries/ukraine/publications/evaluation-of-the-affordable-medicines-programme-in-ukraine-2019>
6. Wouters, O. J., Kanavos, P. G., McKee, M. (2017). Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *The Milbank Quarterly*, 95 (3), 554–601. doi: <http://doi.org/10.1111/1468-0009.12279>
7. Cristofolletti, R., Rowland, M., Lesko, L. J., Blume, H., Rostami-Hodjegan, A., Dressman, J. B. (2018). Past, Present, and Future of Bioequivalence: Improving Assessment and Extrapolation of Therapeutic Equivalence for Oral Drug Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (10), 2519–2530. doi: <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.06.013>
8. Kaló, Z., Holtorf, A.-P., Alfonso-Cristancho, R., Shen, J., Ágh, T., Inotai, A., Brixner, D. (2015). Need for Multicriteria Evaluation of Generic Drug Policies. *Value in Health*, 18 (2), 346–351. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.012>
9. Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., Cullen, W. (2013). A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/2050-6511-14-1>
10. Introducing New Strategy on Bioequivalence in Ukraine. (2018). SAFEMed. Available at: [https://www.msh.org/sites/default/files/safemed\\_bioequivalence\\_tech\\_report\\_final.pdf](https://www.msh.org/sites/default/files/safemed_bioequivalence_tech_report_final.pdf)
11. Popov, O. S., Kravchenko, I. V., Dobrova, V. Y., Tkachenko, K. M. (2021). The analysis of approaches to conducting bioequivalence studies and the policy of “transparency” of their results in Ukraine, the United States and the European Union. *Clinical Pharmacy*, 25 (1), 32–40. doi: <http://doi.org/10.24959/cphj.21.1548>
12. Maly, J., Zimcikova, E., Babica, J., Kubena, A. A., Kostriba, J., Mala-Ladova, K. (2019). Representative sample survey on factors determining the Czech physicians’ awareness of generic drugs and substitution. *BMC Health Services Research*, 19 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12913-019-4631-y>
13. Zupanets, I. A., Dobrova, V. Y., Shilkina, O. O. (2018). Development of Theoretical Approaches to Pharmaceutical Care Improvement Considering the Modern Requirements of Health-Care System in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (8), 356. doi: <http://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.26009>
14. Sweet, C. M. (2017). The Politics and Policies of Regulating Generics in Latin America: A Survey of Seventeen States. *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 42 (3), 485–512. doi: <http://doi.org/10.1215/03616878-3802953>
15. Ferrario, A., Sautenkova, N., Bezverhni, Z., Seicas, R., Habicht, J., Kanavos, P., Safta, V. (2014). An in-depth analysis of pharmaceutical regulation in the Republic of Moldova. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 7 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/2052-3211-7-4>
16. Mansilla, C., Cárdenas, J., Kaplan, W. A., Wirtz, V. J., Kuhn-Barrientos, L., Ortíz de Zárate, M. et. al. (2019). Evaluation of the effects of a generic substitution policy implemented in Chile. *BMJ Global Health*, 2 (Suppl 3), e000922. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000922>
17. Jones, M. D., Peterson, H. L., Pierce, J. J., Herweg, N., Bernal, A., Lamberta Raney, H., Zahariadis, N. (2015). A River Runs Through It: A Multiple Streams Meta-Review. *Policy Studies Journal*, 44 (1), 13–36. doi: <http://doi.org/10.1111/psj.12115>
18. Mhazo, A. T., Maponga, C. C. (2021). Agenda setting for essential medicines policy in sub-Saharan Africa: a retrospective policy analysis using Kingdon’s multiple streams model. *Health Research Policy and Systems*, 19 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12961-021-00724-y>
19. Rawat, P., Morris, J. C. (2016). Kingdon’s streams model at thirty: Still relevant in the 21st century? *Politics and Policy*, 44, 608–638. doi: <http://doi.org/10.1111/polp.12168>
20. Giese, K. K. (2020). Coronavirus Disease 2019’s Shake-up of Telehealth Policy: Application of Kingdon’s Multiple Streams Framework. *The Journal for Nurse Practitioners*, 16 (10), 768–770. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.08.015>
21. Zakupivli Likiv. Informatsiia za Rokamy. MOZ Ukrainy. Available at: <https://moz.gov.ua/zakupivli-likiv>

22. Prohrama «Dostupni Liky»: pidsumky 2020 r. (2021). Apteka, 4 (1275). Available at: <https://www.apteka.ua/article/582105>

23. Pro zatverdzhennia reiestru likarskykh zasobiv yaki pidliahaiut reimbursatsii stanom na 10 liutoho 2021 roku (2021). Nakaz MOZ Ukrainy No. 251. 15.02.2021. Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-15022021--251-pro-zatverdzhennja-reiestru-likarskih-zasobiv-yaki-pidljagajut-reimbursacii-stanom-na-10-ljutogo-2021-roku>

24. Detalizatsiia vidpushchenykh likarskykh zasobiv za prohramoiu reimbursatsii «Dostupni liky». Natsionalna sluzhba zdorovia Ukrainy. Available at: <https://nszu.gov.ua/e-data/dashboard/reimb-manufacturer-details>

25. Rx index – dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv. Available at: <https://rx.ua/>

26. Official Exchange Rate. National Bank of Ukraine. Available at: <https://bank.gov.ua/en/markets/exchangerates?date=2021-07-26&period=daily>

27. Mabilat, C., Gros, M. F., Nicolau, D., Mouton, J. W., Textoris, J., Roberts, J. A. et al. (2019). Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39 (5), 791–797. doi: <http://doi.org/10.1007/s10096-019-03769-8>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239434

**THE PROTECTIVE EFFECT OF ZINGIBER OFFICINALE L. EXTRACT ON KIDNEY TISSUES AND BLOOD FACTORS OF KIDNEY FUNCTIONS AFTER THE DAMAGE CAUSED BY AZATHIOPRINE**

p. 78–86

**Saja Majeed Shareef**, Department of Pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071

**E-mail:** [saja.majeed@esraa.edu.iq](mailto:saja.majeed@esraa.edu.iq)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9246-2741>

**Raghad Abdulsalam Khaleel**, Department of Pharmacology, College of Medicine, Al Iraqia University, Baghdad, Iraq, 10071

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5757-5356>

**Zinah Essam Hameed**, Department of Pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071

**Khulood Majid Alsaraf**, Department of Pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2455-2585>

*The most commonly prescribed medication for autoimmune disorders is Azathioprine (AZA), which negatively affects renal function and tissue structure. The aim of this work was to measure the therapeutic impact of Zingiber officinale L. extract (ZOE) on improving the function and structure of AZA-induced renal damaged tissue.*

**Methods:** 70 rats with a weight range of 200±10 g and an age of 95±5 days were chosen for this experimental study. The animals were grouped into seven groups of ten, with two groups receiving no treatment (control groups) and five groups receiving ZOE, AZA, “AZA + ZOE”, and normal saline. AZA was given intra-

peritoneally, and ZOE was given by gavage (i.e., nasogastric tube) for 21 days. Finally, urea, uric acid, creatinine parameters, and the diameter of some key or important parts of the kidney were measured in different animal groups.

**Results:** it was found that the use of AZA (50 mg/kg) increased serum urea and creatinine concentrations, blood uric acid in comparison to the group of control ( $P<0.05$ ). Whereas injecting ZOE (200 mg/kg) induces a considerable decrease in the concentration of the compounds mentioned above as compared to control animals and animals given AZA ( $P<0.05$ ). Furthermore, the findings revealed that AZA caused inflammation and kidney tissue destruction, while ZOE improved, restored, and recovered the affected kidney tissue.

**Conclusion:** according to the research findings, it can be decided that ZOE has a protective and therapeutic impact on kidney tissue owing to its strong antioxidant attributes and its ability to inhibit free radicals produced by azathioprine

**Keywords:** renal damage, *Zingiber officinale*, Azathioprine, animal model

**References**

1. Daim, N. E., Al-Mayali, H. K. (2020). Effect of the rutin on azathioprine-induced toxicity in reproductive function male rats. *Eurasian Journal of Biosciences*, 14 (2), 4637–4644.

2. Schaalán, M. F., Ramadan, B. K., H. Abd Elwahab, A. (2018). Ameliorative effect of taurine-chloramine in azathioprine-induced testicular damage; a deeper insight into the mechanism of protection. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-018-2272-z>

3. Panda, B. K., Umarje, S., Diwan, A. (2017). Azathioprine-Induced Pancytopenia and Septic Complications: A Probable Cause of Death. *Journal of Pharmacy Practice*, 31 (5), 510–513. doi: <http://doi.org/10.1177/0897190017729521>

4. Dubinsky, M. C. (2004). Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: Pharmacology, efficacy, and safety. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2 (9), 731–743. doi: [http://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00344-1](http://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00344-1)

5. Amouoghli Tabrizi, B., Mohajeri, D., Doostar, Y., Baradaran Alizade, S., Khodadadi, A., Farajzade, F. (2009). Biochemical and pathological study of protective effect of Vitamin A in Azathioprine-induced hepatotoxicity in Rat. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 13 (3), 180–187.

6. Amin, A., Hamza, A. A. (2005). Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences*, 77 (3), 266–278. doi: <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.048>

7. Lee, A. U., Farrell, G. C. (2001). Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury. *Journal of Hepatology*, 35 (6), 756–764. doi: [http://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00196-9](http://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00196-9)

8. Karawya, F. S., El-Nahas, A. F. (2006). The protective effect of vitamin C on Azathioprine induced seminiferous tubular structural changes and cytogenetic toxicity in albino rats. *Cancer Therapy*, 4, 125–134.

9. Godarzian, Z., Hosseini, E. (2018). Evaluating the Effect of Ginger Extract on Azathioprine-Induced Renal Failure in Mature Female Rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 18 (2), 215–229. doi: <http://doi.org/10.29252/jarums.18.2.215>

10. Mirazi, N., Karami, Z. (2016). The protective effect of hydroalcoholic extract from rhizome of *Zingiber officinale*

le L. on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in male rat. KAUMS Journal (FEYZ), 20 (4), 297–305.

11. Aimbire, F., Penna, S. C., Rodrigues, M., Rodrigues, K. C., Lopes-Martins, R. A. B., Sertié, J. A. A. (2007). Effect of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinalis* rhizomes on LPS-induced rat airway hyperreactivity and lung inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77 (3-4), 129–138. doi: <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.08.008>

12. Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (2), 409–420. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.085>

13. Mohan, G. K., Pallavi, E., Kumar, R., Ramesh, M., Venkatesh, S. (2007). Hepatoprotective activity of *Ficus carica* Linn leaf extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *DARU journal of Pharmaceutical Sciences*, 15 (3), 162–166.

14. Aryaean, N. (2016). A review of the effect of Ginger in inflammation. *Rahavard Salamat Journal*, 2 (1), 52–64.

15. Maralla, S. (2013). Effect of ginger extract consumption on renal function during ethanol withdrawal induced-stress. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 2 (11), 6412–6418.

16. Khoshvaghti, A., Mard Khoshnood, M. (2015). Investigation of *Zingiber* powder effects on liver, kidney and pancreas indexes in rat. *Iranian Journal of Veterinary Clinical Sciences*, 8 (1), 63–79.

17. Zekrizadeh, Z., Farokhy, F. (2014). The Effect of Hydroalcoholic Extract of Ginger (HEG) on Histological and Biochemical Parameters of Kidney in Epileptic Rats Treated with Lamotrigin. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 8 (5), 54–62.

18. Rezaei, F., Abolazadeh Fard, A., Tagizadeh Afshari, A. (2015). Ginger hydroalcoholic extract ameliorates the alcohol-induced kidney dysfunction in rat. *Journal of Urmia Nursing and Midwifery Faculty*, 13 (3), 246–252.

19. Srivastava, K. C., Mustafa, T. (1992). Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medical Hypotheses*, 39 (4), 342–348. doi: [http://doi.org/10.1016/0306-9877\(92\)90059-1](http://doi.org/10.1016/0306-9877(92)90059-1)

20. Hosseini, S. E., Dalaeli, Z. (2016). The effect of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adult female Wistar rats. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 19 (6), 450–456.

21. Mirzakhani, Z., Hosseini, S. E. (2017). Effects of chamomile hydroalcoholic extract (*Matricaria chamomilla*) on the aborted fetuses, serum sex hormones and ovarian follicles in adult female rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 17 (1), 22–31.

22. Gad, S. B., Zaghoul, D. M. (2013). Beneficial effects of green tea extract on liver and kidney functions, ultrastructure, lipid profile and hematological parameters in aged male rats. *Global Vet*, 11 (2), 191–205.

23. Elelaimy, I. A., Elfiky, S. A., Hassan, A. M., Ibrahim, H. M., Elsayad, R. I. (2012). Genotoxicity of anticancer drug azathioprine (Imuran): role of omega-3 ( $\omega$ -3) oil as protective agent. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (4), 14–23. doi: <http://doi.org/10.7324/japs.2012.2404>

24. Akinlolu, A., Akinola, O., Khobe, P., Obasi, K., Dada, O. (2014). Azathioprine and Methotrexate impaired the morphology and functions of the testes in adult wistar rats. *Journal of Morphological Sciences*, 31 (2), 75–81. doi: <http://doi.org/10.4322/jms.057513>

25. Johari H, Sharifi E, Delirnasab F, Hemayatkhah V, Kargar H, Nikpoor M. The effect of hydroalcoholic extracts of Ginger on lead detoxification of kidney in the immature wistar rats. *J Rafsanjan Univ Med Sci*. 2013;12:417-24.

26. Hosseini, A., Mirazi, N. (2014). Acute administration of ginger (*Zingiber officinale* rhizomes) extract on timed intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in mice. *Epilepsy Research*, 108 (3), 411–419. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.01.008>

27. Moalem, S. A., Tafazoli, M., Niapour, M. (2003). Evaluation of teratogenic effects of *zingiber officinale* in mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 6 (1), 43–52.

28. Rahman, S., Salehin, F., Iqbal, A. (2012). Retraction Note: In Vitro antioxidant and anticancer activity of young *Zingiber officinale* against human breast carcinoma cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1472-6882-12-206>

29. Abo-Salem, O. M., Abd-Ellah, M. F., Ghonaim, M. M. (2011). Hepatoprotective activity of quercetin against acrylonitrile-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 25 (6), 386–392. doi: <http://doi.org/10.1002/jbt.20406>

30. Abarikwu, S. (2014). Protective effect of quercetin on atrazine-induced oxidative stress in the Liver, Kidney, Brain, and Heart of adult wistar rats. *Toxicology International*, 21 (2), 148. doi: <http://doi.org/10.4103/0971-6580.139794>

31. Zhang, Y., Gao, Z., Liu, J., Xu, Z. (2011). Protective effects of baicalin and quercetin on an iron-overloaded mouse: comparison of liver, kidney and heart tissues. *Natural Product Research*, 25 (12), 1150–1160. doi: <http://doi.org/10.1080/14786419.2010.495070>

32. Salah, S. H., Abdouh, S., Hodaf, B., Abdel, R. E. A. (2012). Effect of *Zingiber Officinale* on paracetamol-induced genotoxicity in male rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6 (41), 5425–5434. doi: <http://doi.org/10.5897/jmpr12.218>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238329

## ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ІЗ ЛИСТЯ АЙРУ ЗВИЧАЙНОГО (с. 4–10)

О. В. Андрушась, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, І. В. Русак

**Мета.** Визначити інтенсифікований спосіб екстракції фенольних сполук із листя айру звичайного та оптимальні умови для процесу.

**Матеріали та методи.** З метою розробки оптимального інтенсифікованого методу екстракції зразки витягів отримували в різних співвідношеннях сировини до екстрагенту, при різній температурі, часі та кратності екстракції. У якості сировини використовували спектрофотометрично стандартизовані листя айру звичайного. Екстракцію проводили в герметично закритому ультразвуковому реакторі для екстракції PEX 1 (REUS, Contes, Франція). У якості критеріїв ефективності екстракції виступали показники сухого залишку та загальної кількості флавоноїдів, визначені із використанням методів, описаних у Державній Фармакопеї України. Кількість флавоноїдів визначали спектрофотометрично на сертифікованому приладі Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина).

**Результати.** Відповідно до результатів дослідження було встановлено, що дія ультразвуку та додавання поверхнево-активних речовин значно підвищують ефективність процесу екстракції. Визначено оптимальні умови для процесу. Експериментально доведено, що раціональне співвідношення сировини до екстрагенту становить 1:15. Порівняльне дослідження процесу екстракції при різних температурах показало, що найбільша кількість екстрактивних речовин досягається при температурі 70 °С і тривалості 45 хв. Оптимальна кратність екстракції – 3.

**Висновки.** У результаті дослідження було визначено інтенсифікований метод екстракції для листя айру звичайного-ремацерація із використанням ультразвуку. Проведені дослідження дозволили розробити метод екстракції, доцільний в умовах сучасної фармацевтичної промисловості

**Ключові слова:** листя айру звичайного, фенольні сполуки, процес екстракції, ремацерація, ультразвукова екстракція, екстракція із використанням поверхнево-активних речовин

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238294

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОВАНИХ ІНГАЛЯТОРІВ ПІД ТИСКОМ ВІДНОСНО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗУВАННЯ (с. 11–23)

О. П. Безугла, М. О. Ляпунов, В. О. Бовтенко, І. О. Зінченко, Ю. М. Столпер

**Мета.** Обґрунтування доцільності випробування дозованих інгаляторів під тиском (pMDIs) на однорідність дози дрібнодисперсних частинок.

**Матеріали та методи.** Досліджували pMDIs, що містять суспензії салбутамолу сульфату (SS) або розчини беклометазону дипропіонату (BD) методами лазерної дифракції та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Визначали розподіл за розмірами частинок SS, середню масу дози й однорідність маси дози, середню дозу, що доставляється, й однорідність дози, що доставляється, середню дозу дрібнодисперсних частинок та однорідність дози дрібнодисперсних частинок. Дозу дрібнодисперсних частинок визначали на приладі А.

**Результати.** Проведено валідацію двох методик кількісного визначення SS і BD методом ВЕРХ у діапазонах застосування з низькими концентраціями цих речовин. Досліджено 3 препарати у формі pMDIs, що містять SS, і 2 препарати, що містять BD. Показано, що для трьох препаратів з SS розподіл за розмірами його частинок у балонах і середня доза, що доставляється, майже однакові, але препарати різняться за середньою масою дози та дозами дрібнодисперсних частинок. За результатами досліджень обґрунтовано доцільність визначення середньої маси дози та випробувань з однорідності дозування препаратів за масою дози і за дозою дрібнодисперсних частинок. Показано, що для pMDIs більш однорідним є дозування розчинів BD порівняно з суспензіями SS. Критично обговорені підходи провідних й інших фармакопей до однорідності дозування pMDIs. Обґрунтовано доцільність визначення однорідності дози дрібнодисперсних частинок на етапі фармацевтичної розробки, оскільки саме від дози дрібнодисперсних частинок залежить терапевтичний ефект. Обговорено аспекти стандартизації однорідності дози дрібнодисперсних частинок для pMDIs.

**Висновки.** Обґрунтовано доцільність стандартизації та контролю якості pMDIs за такими показниками, як середня маса дози, що характеризує об'єм дозуючої камери клапана, однорідність маси дози та однорідність дози дрібнодисперсних частинок, що гарантує терапевтичний ефект кожної дози препарату

**Ключові слова:** дозований інгалятор під тиском; розмір частинок; маса дози; доза, що доставляється; доза дрібно-дисперсних частинок; однорідність; методика; валідація

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238320

### ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В КРОВІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДУ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ L-АРГІНІНОМ (с. 24–28)

О. Б. Лис, М. С. Регеда, Н. Г. Семенців, М. М. Регеда-Фурдичко, С. М. Регеда

**Мета дослідження** полягала у з'ясуванні змін активності оксиду азоту в крові під час індукованого адреналіном пошкодження міокарда в умовах стресу іммобілізації та встановлення коригуючого ефекту L-аргініну.

**Методи:** визначення вільного аргініну проводили методом Алейнікової Т. Л., загальних продуктів оксиду азоту в крові методом Шмідта Х. Х., загальної активності синтази оксиду азоту за методом Сумбаєва В. В. Іммобілізаційний стрес відтворено методом Горізонтова П. Д. Індуковане адреналіном пошкодження міокарда відтворено методом Маркової О. О. L-аргінін вводили на основі наукових даних Кір'яною Н. А.

**Результати.** Дослідження показали, що на 1 і 3 дні при індукованому адреналіном пошкодженні міокарда в умовах іммобілізаційного стресу спостерігалось збільшення продуктів оксиду азоту в крові, порівняно з контролем. Застосування L-аргініну на 5-й день призвело до зниження рівня продуктів NO в крові менше, ніж у порівнянні з групою тварин з АПМ та ІС, до лікування.

**Висновки.** Таким чином, біохімічні дослідження системи NO в динаміці ІС та АПМ показали збільшення вмісту продуктів та загальної синтазної активності NO на тлі знижених рівнів L-аргініну, які були виявлені на всіх етапах дослідження та особливо виражені на 1-й день до лікування. Застосування препарату L-аргініну дозволило виявити його коригуючий вплив на порушення метаболічних процесів при АПМ та ІС

**Ключові слова:** Вільний аргінін, показники системи оксиду азоту, індукована адреналіном травма міокарда, стрес від іммобілізації

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238806

### ЗАСТОСУВАННЯ ПІДХОДУ ДО РОЗРОБКИ ВЕТШХ МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ І КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК І ТЕРПЕНОЇДІВ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЧЕБРЕЦЮ (с. 29–36)

К. О. Хохлова, Л. І. Вишнеvsька, О. А. Здорик, О. В. Філатова

**Метою роботи** було удосконалення підходів до стандартизації видів *Thymus L.* шляхом розробки ВЕТШХ методик ідентифікації фенольних речовин (флавоноїдів і фенілпропаноїдів) і терпеноїдів (ефірних олій і тритерпеноїдів) і кількісне визначення кислоти розмаринової і флавоноїдів шести видів чебрецю флори України, а також визначення хроматографічних відбитків екстрактів чебрецю, отриманих за різними методами екстрагування.

**Матеріали і методи.** Об'єктами була суха трава *Th. serpyllum*, *Th. vulgaris*, *Th. Marschallianus*, *Th. Pallasianus*, *Th. calcareus* і *Th. moldavicus*, зібрана на території України у 2019-2021 роках або придбана на фармацевтичному ринку України. Обладнання: SAMAG HPTLC Herbal System, visionCats 2.5. Реагенти – аналітичної якості. Стандартні зразки було придбано в Extrasynthese, Sigma Aldrich. Хроматографію було проведено на пластинках ВЕТШХ Si 60 F254, Merck у відповідності до розроблених методик.

**Результати.** Новий підхід до контролю якості різних видів чебрецю флори України включав розробку методик ВЕТШХ для ідентифікації головних груп біологічно активних речовин цих видів, а саме: флавоноїдів і фенілпропаноїдів, ефірних олій, тритерпеноїдів; розробку методик кількісного визначення кислоти розмаринової і суми флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін-7-О-глюкозид. У трьох рухомих фазах, підхожих для визначення широкого спектру біологічно активних речовин, було встановлено характеристичні відбитки для шести видів чебрецю. Вміст розмаринової кислоти у зразках різних видів *Thymus L.* був у межах 0,11–0,72 %: *Th. moldavicus* – 0,11 %; *Th. Marschallianus* – 0,19–0,27 %; *Th. serpyllum* – 0,38 %; *Th. vulgaris* – 0,51 %; *Th. calcareus* – 0,56 %; *Th. Pallasianus* – 0,72 %. Сума флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін-7-О-глюкозид була у межах 0,8–2,72 %: *Th. moldavicus* – 0,8 %; *Th. serpyllum* – 0,87 %; *Th. vulgaris* – 1,06 %; *Th. Pallasianus* – 1,28 %; *Th. Marschallianus* – 1,89 %; *Th. calcareus* – 2,72 %.

**Висновки.** Запропонований науковий підхід до оцінки якості видів *Thymus L.* з використанням ВЕТШХ дає можливість проведення економічно вигідного експрес-аналізу і отримання розширеної інформації щодо хімічного складу і вмісту активних речовин різних зразків у паралельних умовах



**Ключові слова:** високоефективна тонокшарова хроматографія, чебрець, стандартизація, ідентифікація, кількісне визначення, флавоноїди, ефірні олії, тритерпеноїди

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239279

### ТЕОРЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ УТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСІВ ТІОТРИАЗОЛІНУ З ДЕКАМЕТОКСИНОМ (с. 37–42)

Л. І. Кучеренко, О. О. Чонка, С. О. Шішкіна

Впродовж останнього десятиліття багато уваги приділяється профілактиці та лікуванню хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Це пов'язано насамперед із збільшенням кількості пацієнтів, які звертаються за стоматологічною допомогою із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (ЗСОПР).

В даний час через відсутність спеціальних епідеміологічних та досліджень, інформація про патологію слизової оболонки порожнини рота в літературі майже відсутня. Етіологія та патогенез до кінця не з'ясовані. Встановлено, що значну роль у патогенезі хронічних запальних процесів належить стану мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота. Одним з найбільш яскравих прикладів вітчизняних препаратів антиоксидантної групи є тіотриазолін, розроблений співробітниками НВО «Фарматрон», а також фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Мазура І.А., препарат має антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію. **Мета роботи.** Теоретичне дослідження можливості утворення комплексів тіотриазоліну з декаметоксином. Для цього використовуються методи квантової хімії та термогравіметрія.

**Матеріал і методи.** Розглянули структури і енергетичні характеристики комплексів, утворювали тіотриазолін і декаметоксин, так само провели аналіз термогравіметрія і встановили при якій температурі можливе утворення субстанції з двох активних компонентів.

**Результати.** Розрахунки показали, що зменшується ймовірність утворення міжмолекулярних водневих зв'язків, що дуже добре видно в тенденції взаємодії між кислотою та морфоліном. Це дає підстави застосовувати декаметоксин в комбінації з тіотриазоліном.

**Висновки.** Квантово-хімічне дослідження двокомпонентної системи, що складається з тіотриазоліну та декаметоксину, показало, що найбільш енергетично вигідні трикомпонентні комплекси мають досить низьку енергію взаємодії тіотриазоліну та декаметоксину. Що свідчить про можливість подальшого дослідження комбінованого препарату. Дані які представлені в аналізі дериватограми дозволяють припустити, що в технологічному процесі при виготовленні лікарських форм доцільно використовувати температуру не вище 115 °С

**Ключові слова:** тіотриазолін, декаметоксин, молекулярні сполуки захворювання, квантово хімічні розрахунки, енергії взаємодії

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239332

### РОЗРОБКА ЗЕЛЕНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГАРПАГОФІТУМУ ЛЕЖАЧОГО КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО (с. 43–49)

А. І. Крюкова, Д. В. Литкін, М. В. Марченко, І. М. Владимірова

**Метою роботи** є дослідження параметрів стандартизації та фармакологічних властивостей гарпагофітуму лежачого коренів екстракту сухого.

**Матеріали та методи** – одержання гарпагофітуму лежачого коренів екстракту сухого проводили за розробленою схемою, що у порівнянні з аналогами, відрізняється простотою та економічністю технологічного процесу. Дослідження параметрів стандартизації отриманого екстракту проводили відповідно до вимог монографії «Гарпагофітуму лежачого екстракт сухий» Державної Фармакопеї України 2.2, гармонізованої з монографією Європейської фармакопеї 9.5 «*Harpagophyti extractum siccum*». Фармакологічні дослідження з вивчення анальгетичних та протизапальних властивостей проводили на моделі формалінового набряку нижньої кінцівки у щурів.

**Результати.** Отриманий гарпагофітуму лежачого коренів екстракт сухий – це порошок світло-коричневого кольору, сипучий, негігроскопічний, має запах та смак, який притаманний сировині гарпагофітуму лежачого. Для одержаного гарпагофітуму екстракту визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні складала  $3.2 \pm 0.18$  %, вміст важких металів – не більше 0.01 % (100 ррт). Проведена ідентифікація гарпагозиду ТШХ-методом, на отриманих хромато-

грамах хроматографічні зони розчину порівняння та випробовуваних розчинів співпадали за інтенсивністю забарвлення, повнотою розділення та чіткістю виявлення. За результатами досліджень методом ВЕРХ, встановлено, що вміст гарпагозиду у досліджуваному гарпагофітуму лежачого коренів екстракті становив  $2.50 \pm 0.02$  %. За результатами фармакологічних досліджень встановлено, що досліджуваний екстракт сухий (вміст гарпагозиду не менше 37,0 мг / кг) продемонстрував більш високу активність у порівнянні з референтним засобом («Фонг Те Тхана»).

**Висновок.** Запропоновано новий метод отримання гарпагофітуму лежачого екстракту сухого (3.5:1). Розроблена технологія зеленого виробництва проста, не вимагає спеціального устаткування та дорогих розчинників. Встановлена відповідність показників якості отриманого екстракту вимогам ДФУ та ЄФ: опис, ідентифікація гарпагозиду та фруктози, втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів, кількісне визначення гарпагозиду ( $2.50 \pm 0.02$  %). Встановлена анальгетична та протизапальна активність гарпагофітуму лежачого сухого

**Ключові слова:** гарпагофітум лежачий, гарпагозид, параметри стандартизації, анальгетична та протизапальна дії

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239335

### КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ПАГОНІВ ТА ЛИСТЯ *LAURUS NOBILIS L.* УКРАЇНСЬКОЇ ЗАГОТІВЛІ (с. 50–58)

О. П. Хворост, І. Ю. Посохова, Ю. А. Федченкова, К. С. Скребцова

**Метою** нашого дослідження – провести порівняльний аналіз ефірних олій пагонів та листя лавру благородного української флори та визначити перспективи їх застосування у фармації.

**Матеріали та методи.** Сировина для отримання ефірної олії (пагони і листя) лавру благородного заготовлена в листопаді 2017 року південних районів України.

Методом хромато-мас-спектрометрії з використанням хроматографа Agilent Technology 6890N, досліджено та ідентифіковано компонентний склад 4 зразків ефірної олії сировини лавру благородного.

Компонентний склад ефірної олії ідентифікували методом порівняння результатів з даними бібліотеки мас-спектрів NIST 02 (більше, ніж 174 000 речовин).

**Результати.** Так, в досліджуваних серіях ефірної олії пагонів спостерігалась схожість, як за набором компонентів, так й за відносним вмістом ряду окремих сполук та сполук структурно-споріднених груп. За вмістом в цих зразках домінували 1,8-цинеол (19,63 % від суми та 12,93 % від суми, відповідно),  $\alpha$ -терпинилацетат (16,22 % та 16,03 %, відповідно). На відміну від ефірної олії двох серій пагонів, компонентний склад ефірної олії двох серій листя значно різнився. В обох досліджуваних серіях винайдено лише 3 сполуки, що є загальними – це ароматичні сполуки метилевгенол, транс-метилізоевгенол та секвітерпеноїд каріофіленоксид.

**Висновки.** Таким чином, порівняльний аналіз компонентного складу біологічно активних речовин в ефірній олії пагонів та листя лавру благородного української заготівлі показав перспективність подальшого фармакогностичного дослідження цієї рослини як джерела лікарської сировини

**Ключові слова:** лавр благородний, пагони, листя, ефірна олія, 1,8-цинеол,  $\alpha$ -терпинилацетат, спатуленол, метилевгенол

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239389

### НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ПІДВИЩЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ РІЗНИХ ЗА РОЗМІРАМИ АПТЕЧНИХ МЕРЕЖ (с. 59–66)

І. В. Бондарєва, В. В. Малий, О. В. Посилкіна, Ж. В. Мала, М. М. Нессонова

**Метою роботи** є розробка науково-методичних підходів до моделювання оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності аптечних мереж (АМ), які за розмірами відносяться до різних кластерів.

**Матеріали і методи.** У роботі запропоновано алгоритм визначення оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності АМ за різними кластерами за допомогою метода побудови дерева рішень і кластерного аналізу. Для вирішення цього завдання попередньо було проведено експертне опитування понад 400 завідувачів аптек, які входили до складу різних за розмірами АМ. За результатами проведеного експертного опитування з використанням методів ієрархічної кластеризації на підставі значень 13-ти входних змінних – бальних оцінок сильних сторін конкурентоспроможності АМ, було виділено три кластери мереж, для кожного з яких був запропонований власний алгоритм моделювання оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності.

**Результати.** Із використанням сучасного економіко-математичного інструментарію обґрунтовано розподіл АМ залежно від їх розміру на кластери для моделювання динаміки конкурентоспроможності. Виділено показники, за якими виявляється вагома відмінність між кластерами, що враховувалося в процесі моделювання і вибору оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності АМ. Установлено, що найбільший негативний вплив на стратегію підвищення конкурентоспроможності дрібних мереж чинить повільне реагування на зміни ринкової кон'юнктури, найбільший позитивний вплив – наявність в мережах додаткових послуг; для середніх АМ найбільш вагомими факторами впливу на рівень конкурентоспроможності є особливості розташування аптек і грамотний менеджмент; для великих АМ – використання сучасних автоматизованих програм управління, рівень ефективності маркетингового комплексу й особливості розташування.

Побудовано алгоритм узагальненої моделі «дерева рішень» для вибору оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності в залежності від розміру АМ. Виявлено, що найбільшу вагомість мають такі фактори: розмір АМ, використання системи дисконтних карток, а найменшу – швидкість реагування на зміни ринку і стійкість фінансового стану.

**Висновки.** Запропонована узагальнена математична модель «дерева рішень» дозволяє обґрунтовано підходити до вибору оптимальної стратегії підвищення конкурентоспроможності АМ залежно від її розміру. Проведена оцінка вагомості предикторних змінних для кожного кластеру АМ дозволяє визначати пріоритетні фактори при імплементації заходів, спрямованих на реалізацію обраної стратегії підвищення конкурентоспроможності

**Ключові слова:** стратегія, конкурентоспроможність, аптечні мережі, дерево рішень, кластери

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239431

#### ФОРМУВАННЯ КОНЦЕПТУАЛЬНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДОКАЗОВОЇ ЗАМІНИ ОРИГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ГЕНЕРИЧНІ АНАЛОГИ В УКРАЇНІ (с. 67–77)

В. Є. Добрава, О. С. Попов, І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко

**Мета.** Метою дослідження є розробка концептуальних положень стратегії обґрунтованого переходу від оригінальних до генеричних препаратів шляхом комплексного впровадження належного дослідження біоеквівалентності та належної організації терапевтичного лікарського моніторингу.

**Матеріали і методи.** Для проведення дослідження були використані переліки лікарських засобів, включених у державну програму реімбурсації «Доступні ліки», та матеріали звітів стосовно державних закупівель ліків, наданих на сайті Міністерства охорони здоров'я України та Національної служби здоров'я України, а також інформаційні дані щодо результатів досліджень якості та ефективності цих препаратів, надані веб-сайтом Rx-Index. У ході дослідження були застосовані методи, логічного аналізу, SWOT-аналізу, статистичної оцінки результатів, методика політичних потоків (Kingdon's Policy Streams Approach) та побудови структурних схем процесів.

**Результати.** Проведений у ході дослідження аналіз програм державних закупівель ліків за період 2018–2020 рр., а також аналіз препаратів, включених у новий реєстр за програмою «Доступні ліки», показав, що рівень доказовості даних стосовно оцінки їх ефективності залишається низьким. При цьому на закупівлю таких препаратів та відшкодування їх вартості витрачаються понад 1,5 млрд грн. (~ 50 млн дол. США) щорічно, а питання оптимальності підбору і моніторингу фармакотерапії цими лікарськими засобами залишаються відкритими. Розроблено структурну модель, у якій виділено три базових рівня, регуляторної та фінансової складових, виконавчий і рівень впровадження результатів. Проведений SWOT-аналіз слабких та сильних сторін, а також зовнішніх можливостей і загроз для ефективної реалізації запропонованих концептуальних положень дозволив обґрунтувати переваги та розкрито можливості залучення клінічних центрів університетів і науково-дослідних установ до їх впровадження концепції. Сформовано структурну схему взаємодії дослідницького центру з закладами охорони здоров'я при впровадженні терапевтичного лікарського моніторингу для країн з середнім та низьким рівнем доходу на прикладі України. Запропоновано можливий розподіл обов'язків та виділено базові етапи взаємодії між виконавцями терапевтичного лікарського моніторингу.

**Висновки.** За результатами проведеного аналізу доказовості якості та ефективності ліків, що включені у державних закупівлі та у програми реімбурсації, виявлено ключові проблеми організації фармацевтичного забезпечення належного рівня якості для ряду хронічних захворювань, що потребують позитивної терапії. Обґрунтовано і сформовано концептуальні положення доказової заміни оригінальних лікарських засобів на їх генеричні аналоги та шляхи її впровадження в умовах обмежених фінансових ресурсів на прикладі України

**Ключові слова:** біоеквівалентність, генеричний лікарський засіб, терапевтичний лікарський моніторинг, вузький терапевтичний індекс, доказова медицина, доступність ліків

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.239434

**ЗАХИСТНИЙ ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ *ZINGIBER OFFICINALE L.* НА НИРКОВІ ТКАНИ ТА ФАКТОРИ КРОВІ ФУНКЦІЙ НИРОК ПІСЛЯ ПОШКОДЖЕННЯ АЗАТІОПРИНОМ (с. 78–86)**

Saja Majeed Shareef, Raghad Abdulsalam Khaleel, Zinah Essam Hameed, Khulood Majid Alsaraf

Серед ліків, які найчастіше всього призначають при аутоімунних порушеннях виділяють азатіоприн (АЗА), який негативно впливає на функцію нирок та структуру тканин. **Метою** цієї роботи було вивчити терапевтичний вплив екстракту Імбіру лікарського (*Zingiber officinale L.* (ІЛ)) на поліпшення функції та структури пошкоджених тканин нирок, вражених АЗА.

**Методи:** для цього експериментального дослідження було обрано 70 щурів з діапазоном ваги  $200 \pm 10$  г та віком  $95 \pm 5$  днів. Тварини були згруповані в сім груп по десять особин, дві групи не отримували лікування (контрольні групи) і п'ять груп, які отримували ІЛ, АЗА, "АЗА + ІЛ" та звичайний ізотонічний розчин. АЗА вводили внутрішньочеревно, а ІЛ вводили зондом (тобто назогастральною трубкою) протягом 21 дня. Нарешті, у різних групах тварин вимірювали показники сечовини, сечової кислоти, показників креатиніну та діаметр деяких ключових або важливих частин нирки.

**Результати:** виявлено, що застосування АЗА (50 мг/кг) збільшувало концентрацію сечовини та креатиніну в сироватці крові, сечової кислоти в крові порівняно з групою контролю ( $P < 0,05$ ). Тоді як введення ІЛ (200 мг/кг) викликає значне зниження концентрації сполук, зазначених вище, порівняно з контрольними тваринами та тваринами, яким давали АЗА ( $P < 0,05$ ). Крім того, результати виявили, що АЗА викликає запалення та руйнування тканин нирок, тоді як ІЛ відновлює та покращує уражену тканину нирок.

**Висновок:** згідно з результатами досліджень, було визначено, що ІЛ має захисний та терапевтичний вплив на ниркову тканину завдяки сильним антиоксидантним властивостям та здатності пригнічувати вільні радикали, що утворюються азатіопринном

**Ключові слова:** ураження нирок, Імбір лікарський, азатіоприн, тваринна модель