

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326767

IMPACT OF THE NATURAL OLIGORIBONUCLEOTIDES IN COMPLEXES WITH D-MANNITOL ON TUMOR GROWTH AND EXPRESSION OF IMMUNE CELL MARKERS IN A MOUSE MELANOMA B16 MODEL

p. 4–11

Ivanna Prylutska, Department of Protein Synthesis Enzymology, Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Zabolotno str., 150, Kyiv, Ukraine, 03143

E-mail: ivannakraievskia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2392-1163>

Zenoviy Tkachuk, PhD, Senior Researcher, Department of Protein Synthesis Enzymology, Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Zabolotno str., 150, Kyiv, Ukraine, 03143

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0433-007X>

Cancer remains a leading cause of mortality worldwide, with chronic inflammation playing a critical role in tumour initiation and progression. Natural oligoribonucleotides in complexes with D-mannitol (ORN-D-M), derived from yeast RNA, have demonstrated anti-inflammatory and immunomodulatory effects in various disease models. Previous studies have shown their cytotoxicity against the B16 mouse melanoma cell line in vitro. This study aimed to evaluate the antitumor properties of ORN-D-M in a B16 mouse melanoma model.

Materials and methods. The B16 melanoma model was established by transplantation of B16 cells into C57BL/6 mice. ORN-D-M was administered at varying doses via different routes (subcutaneous, oral, intraperitoneal), under prophylactic and therapeutic regimens, and simultaneously with transplantation of malignant cells. Tumour growth dynamics, survival, and gene expression of immune cell markers in peripheral blood (Cd3, Cd247, Cd4, Cd8, Cd68) using RT-qPCR were assessed.

Results. It was shown that simultaneous administration of ORN-D-M with tumour cell transplantation dose-dependently inhibited tumour formation and improved survival. However, neither therapeutic nor prophylactic administration after tumour transplantation showed significant effects. Additionally, ORN-D-M did not affect the mRNA expression of immune cell markers during the late stage of B16 melanoma.

Conclusion. ORN-D-M exhibits a dose-dependent cytotoxic effect when administered simultaneously with tumour cells but lacks efficacy in therapeutic or prophylactic regimens. Future studies should focus on optimizing targeted delivery systems to enhance drug stability and effectiveness in cancer therapy

Keywords: natural oligoribonucleotides, B16 melanoma, tumour formation, cytotoxicity, in vivo model, cancer

References

- Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V., Sung, B. (2009). Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. *Clinical Cancer Research*, 15 (2), 425–430. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0149>
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140 (6), 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Gerashchenko, G. V., Kashuba, V. I., Tukalo, M. A. (2023). Key models and theories of carcinogenesis. *Biopolymers and Cell*, 39 (3), 161–169. <https://doi.org/10.7124/bc.000a99>
- Fitzgerald, K. A., Kagan, J. C. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, 180 (6), 1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
- Urban-Wojciuk, Z., Khan, M. M., Oyler, B. L., Fähræus, R., Marek-Trzonkowska, N., Nita-Lazar, A. et al. (2019). The Role of TLRs in Anti-cancer Immunity and Tumor Rejection. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02388>
- Rolfo, C., Giovannetti, E., Martinez, P., McCue, S., Nain, A. (2023). Applications and clinical trial landscape using Toll-like receptor agonists to reduce the toll of cancer. *Npj Precision Oncology*, 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00364-1>
- Kawai, K., Miyazaki, J., Joraku, A., Nishiyama, H., Akaza, H. (2013). Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Immunotherapy for Bladder Cancer: Current Understanding and Perspectives on Engineered BCG Vaccine. *Cancer Science*, 104(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/cas.12075>
- Salaun, B., Coste, I., Risoan, M.-C., Lebecque, S. J., Renno, T. (2006). TLR3 Can Directly Trigger Apoptosis in Human Cancer Cells. *The Journal of Immunology*, 176 (8), 4894–4901. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.8.4894>
- Hou, J., Karin, M., Sun, B. (2021). Targeting cancer-promoting inflammation – have anti-inflammatory therapies come of age? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18 (5), 261–279. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00459-9>
- Thiruchenthooran, V., Sánchez-López, E., Gliszczynska, A. (2023). Perspectives of the Application of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs in Cancer Therapy: Attempts to Overcome Their Unfavorable Side Effects. *Cancers*, 15 (2), 475. <https://doi.org/10.3390/cancers15020475>
- Tkachuk, Z. (2013). Pat. No. US8420617B2 USA. Multiantivirus Compound, Composition and Method for Treatment of Virus Diseases. published: 16.04.2013.
- Tkachuk, Z. Yu., Tkachuk, V. V., Tkachuk, L. V. (2006). The study on membrane-stabilizing and anti-inflammatory actions of yeast RNA in vivo and in vitro. *Biopolymers and Cell*, 22 (2), 109–116. <https://doi.org/10.7124/bc.000723>
- Frolov, V. M., Sotska, Ya. A., Kruglova, O. V., Tkachuk, Z. Yu. (2012). Influence of antiviral drug nuclex on the cellular immunity at the patients with chronic viral hepatitis C. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh*, 10, 99–105.
- Kraievskia, I. M., Tkachuk, Z. Yu. (2023). Effect of complexes of natural oligoribonucleotides with D-mannitol on the viability of cell cultures of different origin. *Biopolymers and Cell*, 39 (3), 220–230. <https://doi.org/10.7124/bc.000a93>
- Prylutska, I. M., Tkachuk, Z. Yu. (2024). Oligoribonucleotides in complexes with D-mannitol alter cell cycle and cause apoptosis in murine melanoma B16 cells. *Biopolymers and Cell*, 40 (2), 118–126. <https://doi.org/10.7124/bc.000ab2>
- Overwijk, W. W., Restifo, N. P. (2000). B16 as a Mouse Model for Human Melanoma. *Current Protocols in Immunology*, 39 (1). <https://doi.org/10.1002/0471142735.im2001s39>

17. Stefanov, O. V.; Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S. B., Khrapak, V. V. (Eds.) (2001). Doklinichni Doslidzhennia Likarskykh Zasobiv. Kyiv: Vydavnychiy dim «Avitsena».

18. Workman, P., Aboagye, E. O., Balkwill, F., Balmain, A., Bruder, G., Chaplin, D. J. et al. (2010). Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *British Journal of Cancer*, 102 (11), 1555–1577. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605642>

19. Faustino-Rocha, A., Oliveira, P. A., Pinho-Oliveira, J., Teixeira-Guedes, C., Soares-Maia, R., da Costa, R. G. et al. (2013). Estimation of rat mammary tumor volume using caliper and ultrasonography measurements. *Lab Animal*, 42 (6), 217–224. <https://doi.org/10.1038/labani.254>

20. Kulyk, O., Krivoshey, A., Kolosova, O., Prylutska, I., Vasiliu, T., Puf, R. et al. (2024). Nucleic acid-binding bis-acridine orange dyes with improved properties for bioimaging and PCR applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 12 (46), 11968–11982. <https://doi.org/10.1039/d4tb01775g>

21. Gerashchenko, G. V., Vagina, I. M., Vagin, Yu. V., Kashuba, V. I. (2020). Pattern of expression of immune- and stroma-associated genes in blood of mice with experimental B16 melanoma. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 92 (1), 5–11. <https://doi.org/10.15407/ubj92.01.005>

22. Kamran, N., Li, Y., Sierra, M., Alghamri, M. S., Kadiyala, P., Appelman, H. D., Edwards, M., Lowenstein, P. R., Castro, M. G. (2017). Melanoma induced immunosuppression is mediated by hematopoietic dysregulation. *OncImmunology*, 7 (3), e1408750. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1408750>

23. King, K. Y., Goodell, M. A. (2011). Inflammatory modulation of HSCs: viewing the HSC as a foundation for the immune response. *Nature Reviews Immunology*, 11 (10), 685–692. <https://doi.org/10.1038/nri3062>

24. Duan, T., Du, Y., Xing, C., Wang, H. Y., Wang, R.-F. (2022). Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774>

25. Takizawa, H., Boettcher, S., Manz, M. G. (2012). Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*, 119 (13), 2991–3002. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-380113>

26. Nishii, N., Tachinami, H., Kondo, Y., Xia, Y., Kashima, Y., Ohno, T. et al. (2018). Systemic administration of a TLR7 agonist attenuates regulatory T cells by dendritic cell modification and overcomes resistance to PD-L1 blockade therapy. *Oncotarget*, 9 (17), 13301–13312. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24327>

27. Lemke-Miltner, C. D., Blackwell, S. E., Yin, C., Krug, A. E., Morris, A. J., Krieg, A. M., Weiner, G. J. (2020). Antibody Opsonization of a TLR9 Agonist-Containing Virus-like Particle Enhances *In Situ* Immunization. *The Journal of Immunology*, 204 (5), 1386–1394. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900742>

28. Arca, M. J., Krauss, J. C., Strome, S. E., Cameron, M. J., Chang, A. E. (1996). Diverse manifestations of tumorigenicity and immunogenicity displayed by the poorly immunogenic B16-BL6 melanoma transduced with cytokine genes. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 42 (4), 237–245. <https://doi.org/10.1007/s002620050276>

29. Medler, T. R., Blair, T. C., Crittenden, M. R., Gough, M. J. (2021). Defining Immunogenic and Radioim-

munogenic Tumors. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667075>

30. Voskoglou-Nomikos, T., Pater, J., Seymour, L. (2003). Clinical Predictive Value of the *In Vitro* Cell Line, Human Xenograft, and Mouse Allograft Preclinical Cancer Models. *Clinical Cancer Research*, 9, 4227–4239.

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.321250

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PREPARATION OF A SUSPENSION WITH ADAPALENE FOR THE TREATMENT OF ACNE TAKING INTO ACCOUNT THE BIOPHARMACEUTICAL FACTORS

p. 12–21

Marina Buryak, PhD, Associate Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Bodnar Liubov, PhD, Assistant, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Natalya Shtuchna, PhD Student, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8497-8991>

Svitlana Oliinyk, PhD, Associate Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: sveta_oleinik@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Kateryna Semchenko, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>

Liliia Vyshnevskaya, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Head of Department, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

The aim of the research is the development of the suspension with adapalene for use in the symptomatic block of complex acne therapy composition and technology of preparation.

Materials and methods. The objects of the study were suspension samples, which included active pharmaceutical ingredients (adapalene, hyaluronic acid, liquid aloe extract and zinc oxide), and purified water.

Results. Hyaluronic acid was determined as the optimal stabilizer and its concentration was selected using the resuspension method, at which the suspension is a stable system. It was established that the samples, which include adapalene, zinc

oxide, liquid aloe extract, hyaluronic acid and purified water, have satisfactory physical and chemical properties.

Conducted rheological studies showed that due to the potentiation of associative thickening, optimal rheological indicators of the suspension, which affect both the extrusion and consumption properties of the developed suspension, were obtained.

The quantitative content of adapalene in the developed suspension was confirmed by the method of alkalimetry. The completeness and speed of release of adapalene from the suspension was confirmed by the method of dialysis through a semipermeable membrane.

Conclusions. An extemporaneous suspension, based on adapalene, zinc oxide and liquid aloe extract, with the addition of a stabilizer – hyaluronic acid, was developed. The proposed suspension has satisfying consumer, physical and chemical properties, and meets the quality requirements established for suspensions

Keywords: suspension, adapalene, hyaluronic acid, liquid aloe extract, zinc oxide, composition, technology of preparation, acne

References

- Bungau, A. F., Radu, A.-F., Bungau, S. G., Vesa, C. M., Tit, D. M., Purza, A. L., Endres, L. M. (2023). Emerging Insights into the Applicability of Essential Oils in the Management of Acne Vulgaris. *Molecules*, 28 (17), 6395. <https://doi.org/10.3390/molecules28176395>
- Acne vulgaris: management. NICE guideline [NG198]. (2021). National Institute for Health and Care Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>
- Xu, J., Chong, J., Wang, D. (2021). Opposite roles of transcription elongation factors Spt4/5 and Elfl in RNA polymerase II transcription through B-form versus non-B DNA structures. *Nucleic Acids Research*, 49 (9), 4944–4953. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab240>
- Wilcock, J., Kuznetsov, L., Ravenscroft, J., Rafiq, M. I., Healy, E. (2021). New NICE guidance on acne vulgaris: implications for first-line management in primary care. *British Journal of General Practice*, 71 (713), 568–570. <https://doi.org/10.3399/bjgp21x717977>
- Adapalene. European Department for the Quality of Medicines (2013). European Pharmacopoeia. Strasbourg, 1485.
- Cervantes, J., Eber, A. E., Perper, M., Nascimben, V. M., Nouri, K., & Keri, J. E. (2017). The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatologic Therapy*, 31 (1), e12576. <https://doi.org/10.1111/dth.12576>
- Zhong, H., Li, X., Zhang, W., Shen, X., Lu, Y., Li, H. (2021). Efficacy of a New Non-drug Acne Therapy: Aloe Vera Gel Combined With Ultrasound and Soft Mask for the Treatment of Mild to Severe Facial Acne. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.662640>
- Mehrabi, J., Shehadeh, W., Gallo, E. S., Artzi, O., Horovitz, T. (2023). Comparison of 2 Hyaluronic Acid-based Fillers for the Treatment of Acne Scars: Structural Lifting Versus Biostimulatory Effect. *Dermatologic Surgery*, 49 (6), 581–586. <https://doi.org/10.1097/dss.00000000000003789>
- Compendium. Dovidnyk likarskykh preparativ. Available at: <https://compendium.com.ua/>
- Adapalene. National Library of Medicine MedlinePlus. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a604001.html>
- Zuikina, Y., Polovko, N., Strilets, O., Strelnikov, L. (2021). The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. *Farmacia*, 69 (6), 1073–1079. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.6.8>
- Kumar, R. S., Yagnesh, T. N. (2016). Pharmaceutical suspensions: Patient compliance oral dosage forms. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7 (12), 1471–1437.
- Emmerich, V. K., Purvis, C. G., Feldman, S. R. (2021). An overview of adapalene and benzoyl peroxide once-daily topical gel as a therapeutic option for acne. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22 (13), 1661–1667. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1939678>
- Kovregin, O., Soldatov, D., Kukhtenko, O., Vladymyrova, I. (2024). Development of technology for obtaining tablets by double granulation method with Pipsissewa (*Chimaphila Umbellata*) extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (52), 124–133. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319206>
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 2 (2015). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.
- Bose, A., Zakani, B., Grecov, D. (2025). Influence of buffer on colloidal stability, microstructure, and rheology of cellulose nanocrystals in hyaluronic acid suspensions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 678, 1194–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2024.08.264>
- Starosta, V. I., Yanchuk, O. M. (2014). Koloidna khimiiia. Praktykum. Lutsk: Skhidnoievrop. nats. un-t im. Lesi Ukrainky, 360.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
- Acid Value. European Department for the Quality of Medicines (2013). European Pharmacopoeia. Strasbourg, 155.
- Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh (2012). Nakaz MOZ Ukrainy No. 812. 17.10.2012. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>
- Shmalko, O., Kovalova, T., Bodnar, L., Kovalov, V., Yakovenko, V., Vyshnevskaya, L. (2024). Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (48), 74–82. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941>
- European Pharmacopoeia (2022). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Available at: <https://pheur.edqm.eu/subhome/10-8>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326521

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-ARYLIDENE-5,6-DIHYDROIMIDAZO[2,1-b]THIAZOLES AND 6,7-DIHYDRO-5H-[1,3]THIAZOLO[3,2-a]PYRIMIDINES

p. 22–28

Olha Borysiuk, Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli ave., 13, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2242-831X>

Vasyl Zhylyko, PhD Student, Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli ave., 13, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6286-5694>

Lesya Saliyeva, PhD, Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli ave., 13, Lutsk, Ukraine, 43025

E-mail: saliieva.lesia@vnu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1047-8652>

Nataliia Slyvka, Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli ave., 13, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3811-7138>

Serhii Holota, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9892-437X>

Alina Grozav, PhD, Associate Professor, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9821-0695>

Nina Yakovychuk, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5257-7045>

Mykhailo Vovk, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine, Akademika Kukharia str., 5, Kyiv, Ukraine, 02094

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-3535>

The aim. The present study is devoted to searching for potential biologically active agents among functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines.

Materials and methods. The interaction of preparatively available 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone and 6,7-dihydro-2H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone with several substituted benzaldehydes in boiling acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate leads to new 2-arylidene-substituted 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 6,7-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines as potential pharmacological agents. Their antimicrobial activity was studied using the micromethod of two-fold serial dilutions in a liquid nutrient medium. The antioxidant activity of the synthesized compounds was evaluated using a DPPH assay.

Results. A library of 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone and 6,7-dihydro-2H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone was synthesized by condensation of 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 6,7-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines with series of aromatic aldehydes. Pharmacological in vitro screening results revealed that synthesized compounds possess moderate antimicrobial activity with MBC and MFC values of 31.25–62.5 mg/mL. While studying the antioxidant activity, it was found that all derivatives effectively inhibited DPPH

radicals with an inhibition rate of 42.3–94.4 %. The best anti-radical effect was observed for the molecule's derivatives containing 3-methoxy-4-hydroxy- or 2-hydroxyphenylmethylidene fragments.

Conclusions. It was found that the Knevenagel condensation of 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone and 6,7-dihydro-2H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone with aromatic aldehydes is a convenient approach for structure modification and optimization using pharmacophore fragments for these types of heterocycle. The synthesized arylidene derivatives are characterized by moderate antimicrobial and good antioxidant activity in vitro models

Keywords: imidazo[2,1-*b*]thiazoles, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, Knoevenagel condensation, antimicrobial activity, antioxidant activity, DPPH

References

1. Tojo, S., Kohno, T., Tanaka, T., Kamioka, S., Ota, Y., Ishii, T. et al. (2014). Crystal Structures and Structure–Activity Relationships of Imidazothiazole Derivatives as IDO1 Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 5 (10), 1119–1123. <https://doi.org/10.1021/ml500247w>
2. Fascio, M. L., Errea, M. I., D'Accorso, N. B. (2015). Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 666–683. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.012>
3. Kamal, A., Kashi Reddy, M., Viswanath, A. (2013). The design and development of imidazothiazole–chalcone derivatives as potential anticancer drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 8 (3), 289–304. <https://doi.org/10.1517/17460441.2013.758630>
4. Keshari, A. K., Singh, A. K., Saha, S. (2017). Bridge-head Nitrogen Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine: A Privileged Structural Framework in Drug Discovery. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17 (15), 1488–1499. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170216142113>
5. Wu, F. Y., Luo, Y., Hu, C. B. (2018). Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine compounds. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 292, 012038. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/292/1/012038>
6. Amarouch, H., Loiseau, P. R., Bacha, C., Caujolle, R., Payard, M. et al. (1987). Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du lévamisole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (5), 463–466. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(87\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0223-5234(87)90037-7)
7. Montalban-Bravo, G., Jabbour, E., Chien, K., Hammond, D., Short, N., Ravandi, F. et al. (2024). Phase 1 study of azacitidine in combination with quizartinib in patients with FLT3 or CBL mutated MDS and MDS/MPN. *Leukemia Research*, 142, 107518. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2024.107518>
8. Leysen, J. E., Van Gompel, P., Gommeren, W., Woestenborghs, R., & Janssen, P. A. J. (1986). Down regulation of serotonin-5₂ receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-5₂ antagonists: ritanserin and setoperone. *Psychopharmacology*, 88 (4), 434–444. <https://doi.org/10.1007/bf00178504>
9. Cole, D. C., Stock, J. R., Lennox, W. J., Bernotas, R. C., Ellingboe, J. W., Boikess, S. et al. (2007). Discovery of N1-(6-Chloroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a Potent, Selective, and Orally Active 5-HT₆ Receptor

Agonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (23), 5535–5538. <https://doi.org/10.1021/jm070521y>

10. Da Pozzo, E., La Pietra, V., Cosimelli, B., Da Settimo, F., Giacomelli, C., Marinelli, L. et al. (2014). p53 Functional Inhibitors Behaving Like Pifithrin- β Counteract the Alzheimer Peptide Non- β -amyloid Component Effects in Human SH-SY5Y Cells. *ACS Chemical Neuroscience*, 5 (5), 390–399. <https://doi.org/10.1021/cn4002208>

11. Krueger, J. G., Suárez-Fariñas, M., Cueto, I., Khacharian, A., Matheson, R., Parish, L. C. et al. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled Study of SRT2104, a SIRT1 Activator, in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. *PLOS ONE*, 10 (11), e0142081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142081>

12. Dianat, S., Moghimi, S., Mahdavi, M., Nadri, H., Moradi, A., Firoozpour, L. et al. (2016). Quinoline-based imidazole-fused heterocycles as new inhibitors of 15-lipoxygenase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (sup3), 205–209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1206087>

13. Serafini, M., Torre, E., Aprile, S., Massarotti, A., Fallarini, S., Pirali, T. (2019). Synthesis, Docking and Biological Evaluation of a Novel Class of Imidazothiazoles as IDO1 Inhibitors. *Molecules*, 24 (10), 1874. <https://doi.org/10.3390/molecules24101874>

14. Jin, C.-H., Jun, K.-Y., Lee, E., Kim, S., Kwon, Y., Kim, K., Na, Y. (2014). Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22 (17), 4553–4565. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.037>

15. Nobe, K., Miyatake, M., Nobe, H., Sakai, Y., Takashima, J., Momose, K. (2004). Novel diacylglycerol kinase inhibitor selectively suppressed an U46619-induced enhancement of mouse portal vein contraction under high glucose conditions. *British Journal of Pharmacology*, 143 (1), 166–178. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705910>

16. Saliyeva, L., Holota, S., Grozav, G., Yakovychuk, N., Litvinchuk, M., Slyvka, N., Vovk, M. (2022). Synthesis and Evaluation of Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity of 6-arylidene-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12 (1), 292–303. <https://doi.org/10.33263/BRIAC121.292303>

17. Ye, X., Zhou, W., Li, Y., Sun, Y., Zhang, Y., Ji, H., Lai, Y. (2010). Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 66 (2), 277–285. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1161-z>

18. Kouzi, O., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D. (2019). 2-Arylidene-1-indandiones as Pleiotropic Agents with Antioxidant and Inhibitory Enzymes Activities. *Molecules*, 24 (23), 4411. <https://doi.org/10.3390/molecules24234411>

19. Jain, S., Kumar, A., Saini, D. (2018). Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico study as antimalarials. *Experimental Parasitology*, 185, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.01.015>

20. Rajagopalan, P., Dera, A., Abdalsamad, M. R., C. Chandramoorthy, H. (2019). Rational combinations of indirubin and arylidene derivatives exhibit synergism in human non-small cell lung carcinoma cells. *Journal of Food Biochemistry*, 43 (7), e12861. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12861>

21. Yakovychuk, N. D., Deyneka, S. Y., Grozav, A. M., Humenna, A. V., Popovych, V. B., Djuriak, V. S. (2018). An-

tifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9 (3), 369–373. <https://doi.org/10.15421/021854>

22. Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*, 28 (1), 25–30. [https://doi.org/10.1016/s0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/s0023-6438(95)80008-5)

23. Urbano, M., Guerrero, M., Velaparthi, S., Crisp, M., Chase, P., Hodder, P., Schaeffer, M.-T. et al. (2011). Discovery, synthesis and SAR analysis of novel selective small molecule S1P4-R agonists based on a (2Z,5Z)-5-((pyrrol-3-yl)methylene)-3-alkyl-2-(alkylimino)thiazolidin-4-one chemotype. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (22), 6739–6745. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.09.049>

24. Kushakova, P. M., Yulisova, A. I., Ramsh, S. M., Garabadgiu, A. V. (2006). New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halocarboxylic acids and their esters. 2. Alkylation of tetrahydropyrimidine-2(1h)-thione and 5,5-dimethyltetrahydropyrimidine-2(1h)-thione. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42 (4), 520–529. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0120-4>

25. Li, X., Zheng, A., Liu, B., Yu, X., Yi, P. (2010). Synthesis of Novel Spiro Pyrrolidine and Pyrrolizine Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Chinese Journal of Chemistry*, 28 (7), 1207–1211. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201090209>

26. Yan, J., Fu, X., Li, W. (2017). Synthesis of Spiro Thiazolo[3,2-a]Pyrimidine-Tetrahydrothiophenes via Sulfa-Michael/Aldol Cascade Reactions. *Journal of Chemical Research*, 41 (12), 722–724. <https://doi.org/10.3184/174751917x15125690124282>

27. Hecht, D. W. (2004). Prevalence of Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Worrisome Developments. *Clinical Infectious Diseases*, 39 (1), 92–97. <https://doi.org/10.1086/421558>

28. Moore, B. S., Carter, G. T., Brönstrup, M. (2017). Editorial: Are natural products the solution to antimicrobial resistance? *Natural Product Reports*, 34 (7), 685–686. <https://doi.org/10.1039/c7np90026k>

29. Battin, E. E., Brumaghim, J. L. (2009). Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging, Glutathione Peroxidase, and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 55 (1), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9054-7>

30. Djukic, M., Fesatidou, M., Xenikakis, I., Geronikaki, A., Angelova, V. T., Savic, V. et al. (2018). In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chemico-Biological Interactions*, 286, 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.03.013>

31. Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Chaban, I. G., Klenina, O. V., Komarytsia, J. D. (2013). Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel 5,7-dimethyl-3H-Thiazolo[4,5-B]Pyridines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188 (11), 1611–1620. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.777723>

32. Pokorný, J. (2007). Are natural antioxidants better – and safer – than synthetic antioxidants? *European Journal of Lipid Science and Technology*, 109(6), 629–642. Portico. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700064>

33. Stoia, M., Oancea, S. (2022). Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile,

Effectiveness and Trends. Antioxidants, 11 (4), 638. <https://doi.org/10.3390/antiox11040638>

34. Jones, G. (1967). The Knoevenagel Condensation. Organic Reactions, 15, 204–599.

35. He, J., Qiao, W., An, Q., Yang, T., Luo, Y. (2020). Dihydrofolate reductase inhibitors for use as antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 195, 112268. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112268>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326765

STUDY OF THE COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF *PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA* (L.) O. SCHWARZ (*DASIPHORA FRUTICOSA* (L.) RYBD.) RAW MATERIALS

p. 29–37

Tetiana Kostashchuk, Assistant, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-4509>

Andriy Grytsyk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-887X>

Lyubov Grytsyk, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-1462>

Thanh Tung Nguyen, PhD, Lecturer, Department of Pharmacognosy, Hanoi University of Pharmacy, Le Thanh Tong 15, Ha Noi, Vietnam, 100000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5740-7392>

Raal Ain, PhD, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

E-mail: ain.raal@ut.ee

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-7366>

Koshovyi Oleh, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

Pentaphylloides fruticosa (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.) is one of the most common species in Eurasia. There are about 150 known varieties of *Pentaphylloides fruticosa*, which are used as an ornamental plant. The content of tannins, polyphenols, flavonoids, and macro- and micro-elements was detected and determined in the above-ground part of some varieties of *Pentaphylloides fruticosa*. Studies

on the content and composition of essential oils have not been conducted.

The aim. The aim of the work was to study the quantitative composition and identification of components of essential oil from raw materials *Pentaphylloides fruticosa*.

Materials and methods. Hydrodistillates obtained from dried raw materials of *Pentaphylloides fruticosa*, collected from different growing sites in Ivano-Frankivsk and Vinnytsia regions (Ukraine), were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry.

Research results. Up to 91 essential oil components were identified and quantified in the studied raw materials. The content of essential oils was from 0.52 to 3.11 mL/kg, depending on the type of raw material. The predominant essential oil compounds in the raw material of *Pentaphylloides fruticosa* were linalool, geraniol, (E)- β -damascenone, (E)-geranylacetone, (E)- β -ionone, L- β -elemene, germacrene D, hexahydrofarnesyl acetone, phytol, benzyl benzoate. The largest amount of essential oil components was found in shoots with yellow flowers of *Pentaphylloides fruticosa*. The results of the study revealed strong positive correlation links (>0.9) between such pairs of compounds as L-carvone and hexahydrofarnesyl acetone, benzyl benzoate and 1,2-diphenoxyethane; L- β -pinene and α -muurolene, L- β -pinene and hexahydrofarnesyl acetone; L-bornyl acetate and L- β -elemene, L-bornyl acetate and benzyl benzoate, L-bornyl and 1,2-diphenoxyethane, D-limonene and eucalyptol, L- β -pinene and L-carvone.

Conclusions. In connection with the obtained research results and the identification of such compounds as linalool, geraniol, (E)- β -damascenone, (E)-geranylacetone, (E)- β -ionone, germacrene D, phytol, benzyl benzoate, it is advisable to further study the species *Pentaphylloides fruticosa*, its pharmacological activity and possibilities for further application in medicine.

Keywords: *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz, *Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd., essential oil, medicinal plant raw materials, shoots, gas chromatography-mass spectrometry

References

- Tomczyk, M., Latté, K. P. (2009). Potentilla – A review of its phytochemical and pharmacological profile. Journal of Ethnopharmacology, 122 (2), 184–204. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.022>
- Govaerts, R., Nic Lughadha, E., Black, N., Turner, R., Paton, A. (2021). The World Checklist of Vascular Plants, a continuously updated resource for exploring global plant diversity. Scientific Data, 8 (1). <https://doi.org/10.1038/s41597-021-00997-6>
- Zerov, D. K. (Ed.) (1954). Flora Ukrainskoi SSR. Vol. 6. Kyiv: Izdatelstvo AN SSSR, 612.
- Flora of China. Available at: efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=304106 Last accessed: 05.04.2021
- Barbarych, A. I., Bradis, Ye. M., Visyulin, O. D., Kotov, M. I., et al. (1965). Vyznachnyk roslyn Ukrayiny. Instytut botaniky im. M. H. Kholodnoho. Kyiv, 344. Available at: <https://archive.org/details/vyznr0slyn/page/343/mode/2up>
- Flora of NW Europe: Potentilla fruticosa. Available at: <https://archive.org/details/floraeuropaea0005unse>
- Miller, D. M. (2002). RHS plant trials and awards: Shrubby Potentilla. Available at: rhs.org.uk/plants/pdfs/plant-trials-and-awards/plant-bulletins/potentilla.pdf Last accessed: 09.04.2021

8. Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet. Available at: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:188156-2>
9. Poor, J. M., Brewster, N. P. (1996). Plants that merit attention: volume II. Shrubs. Portland: Timber Press, 204.
10. Zeng, Y., Sun, Y.-X., Meng, X.-H., Yu, T., Zhu, H. T., Zhang, Y.-J. (2019). A new methylene bisflavan-3-ol from the branches and leaves of *Potentilla fruticosa*. *Natural Product Research*, 34 (9), 1238–1245. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1557169>
11. Goryacha, O. V., Kovaleva, A. M., Raal, A., Iliina, T. V., Koshovyi, O. M., Shovkova, Z. V. (2022). Elemental Composition of *Dasiphora fruticosa* (L.) Rydb. Varieties. *The Open Agriculture Journal*, 16 (1). <https://doi.org/10.2174/18743315-v16-e2201240>
12. European Pharmacopoeia (2022). Strasbourg: Council of Europe.
13. Parashchuk, E. A., Marchyshyn, S. M., Slobodian-iuk, L. V. (2019). Research of volatile components of burnet saxifrage (*Pimpinella Saxifraga* L.). *Medical and Clinical Chemistry*, 4, 107–113. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9822>
14. Raal, A., Iliina, T., Kovalyova, A., Koshovyi, O. (2024). Volatile compounds in distillates and hexane extracts from the flowers of *Philadelphus coronarius* and *Jasminum officinale*. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (52), 37–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.318497>
15. Hrytsyk, Y., Koshovyi, O., Lepiku, M., Jakštas, V., Žvikas, V., Matus, T. et al. (2024). Phytochemical and Pharmacological Research in Galenic Remedies of *Solidago canadensis* L. *Herb. Phytol*, 93 (9), 2303–2315. <https://doi.org/10.32604/phyton.2024.055117>
16. Tuzin, L., Grytsyk, A., Nguyen, T. T., Raal, A., Koshovyi, O. (2025). Research in component composition of the volatile fractions from the genus *Anemone* plants. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (53), 106–114. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323994>
17. Msaada, K., Salem, N., Bachrouch, O., Bousselmi, S., Tammar, S., Alfaify, A. et al. (2015). Chemical Composition and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Wormwood (*Artemisia absinthium* L.). *Essential Oils and Phenolics. Journal of Chemistry*, 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/804658>
18. Dubel, N., Grytsyk, A., Grytsyk, L., Koshovyi, O., Kovaleva, A. (2022). Research in components of essential oils from flowers and leaves of the genus *Alchemilla* L. species. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 34–39. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259059>
19. Kamatou, G. P. P., Viljoen, A. M. (2008). Linalool – a Review of a Biologically Active Compound of Commercial Importance. *Natural Product Communications*, 3 (7), 1183–1192. <https://doi.org/10.1177/1934578x0800300727>
20. van Zyl, R. L., Seathlo, S. T., van Vuuren, S. F., Viljoen, A. M. (2006). The Biological Activities of 20 Nature Identical Essential Oil Constituents. *Journal of Essential Oil Research*, 18 (sup1), 129–133. <https://doi.org/10.1080/10412905.2006.12067134>
21. Taj, T., Sultana, R., Shahin, H., Chakraborty, M. (2021). Phytol A Phytoconstituent, Its Chemistry and Pharmacological Actions. *Gis scienc Journal*, 8 (1), 395–406.
22. Pejcin, B., Savic, A., Sokovic, M., Glamoclija, J., Ciric, A., Nikolic, M. et al. (2014). Further in vitro evaluation of antiradical and antimicrobial activities of phytol. *Natural Product Research*, 28 (6), 372–376. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.869692>
23. Costa, J. P., de Oliveira, G. A. L., de Almeida, A. A. C., Islam, Md. T., de Sousa, D. P., de Freitas, R. M. (2014). Anxiolytic-like effects of phytol: Possible involvement of GABAergic transmission. *Brain Research*, 1547, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.003>
24. de Moraes, J., de Oliveira, R. N., Costa, J. P., Junior, A. L. G., de Sousa, D. P., Freitas, R. M. et al. (2014). Phytol, a Diterpene Alcohol from Chlorophyll, as a Drug against Neglected Tropical Disease Schistosomiasis Mansoni. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8 (1), e2617. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002617>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326977

HTA IN GERMANY: BASICS IN PRACTICE AND EDUCATION

p. 38–48

Maryna Podgaina, PhD, Helmuth Schmidt University, Hamburg Institute of International Economics (HWWI), Moenkedamm str., 9, Hamburg, Germany, 20457

E-mail: sm211@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-4782>

The aim. The aim of the investigation was to elucidate the HTA system's development process and its educational component by studying the basic functions and options of services that are responsible for its functioning in Germany.

Material and methods. Official sites of government and non-government non-profit organizations and government publications in specialized open sources have been used. Research methods include mostly descriptive approaches and methods for collecting data: observation, generalization data, graphics and methods for analyzing data: qualitative content analysis.

Results. The creation of the HTA system in Germany has been ongoing since 1994. State institutions responsible for HTA have changed, and their areas of responsibility and control have been reformatted. Today, 5 institutions/organizations that ensure the effective functioning of the HTA in Germany are presented. A basic training program aimed at training executors (reporters) and decision-makers is presented. A grid of 7 basic competencies in HTA education in Germany is presented. The program is presented in 10 modules, which are grouped by the authors into three cycles: Fundamental (modules 1–6), Methodological (modules 7–9) and final cycles (module 10).

Conclusions. To build or improve the HTA system, attention should be paid to the periodicity of updating information, which will contribute to a more accurate identification (satisfaction) of the needs of the country's HTA, both from the standpoint of implementation and ensuring applied functioning, and for the educational component of the HTA process. Constant review and assessment of the need/basic scope of the national HTA and stakeholders. The best way to do this is to study existing models and mechanisms of HTA in countries with the most developed and advanced healthcare systems

Keywords: *healthcare, health economy, health assessment, health technology, health technology assessment (HTA), HTA curriculum, HTA authorities, competence grid, HTA stakeholders, target groups in HTA*

References

1. OECD. Available at: <https://www.oecd.org/>
2. Situation Report – 122. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (2020). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---122>
3. Szczepura, A., Kankaanpää, J. (1994). Interests in Health Care Technology Assessment (HCTA) and HCTA training needs in eight European countries: Comett-assess. *Social Science & Medicine*, 38 (12), 1679–1688. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)90070-1)
4. EUnetHTA. HTA Core Model. Available at: <https://learning.eupati.eu/mod/page/view.php?id=956>
5. Fontrier, A.-M., Visintin, E., Kanavos, P. (2021). Similarities and Differences in Health Technology Assessment Systems and Implications for Coverage Decisions: Evidence from 32 Countries. *PharmacoEconomics – Open*, 6 (3), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s41669-021-00311-5>
6. Vreman, R. A., Mantel-Teeuwisse, A. K., Hövels, A. M., Leufkens, H. G. M., Goettsch, W. G. (2020). Differences in Health Technology Assessment Recommendations Among European Jurisdictions: The Role of Practice Variations. *Value in Health*, 23 (1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.017>
7. Curriculum EbM Ärztlicher Fortbildungskatalog Evidenzbasierte Medizin (2005). Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e.V.); Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Hrsg. Available at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/CurrEBM.pdf
8. Health Economics and Health Technology Assessment MSc/PgDip/PgCert: Online distance learning. Postgraduate Taught. University of Glasgow. Available at: <http://www.gla.ac.uk/postgraduate/taught/healthtechnologyassessment>
9. Health Technology Assessment and Decision Science Program. Doctoral Program in Health Technology Assessment. UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology. HTADS – Program on Health Technology Assessment & Decision Sciences HTADS. Available at: https://www.umat-tirol.at/page.cfm?vpath=academy/htads-kurse&switchLocale=de_AT
10. Hoxhaj, I., Castagna, C., Calabrò, G. E., Boccia, S. (2022). HTA Training for Healthcare Professionals: International Overview of Initiatives Provided by HTA Agencies and Organizations. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.795763>
11. GMS Health Innovation and Technologies. Das Curriculum Health Technology Assessment (HTA), Version 2.0. Available at: <https://www.egms.de/static/en/journals/hta/2017-13/hta000129.shtml>
12. Douw, K., Vondeling, H., Bakketeig, Leiv. S., Gabbay, J., Hansen, N. W., Kristensen, F. B. (2002). HTA education and training in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 18 (4), 808–819. <https://doi.org/10.1017/s0266462302000612>
13. Health Technology Assessment (HTA) Training Program. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. ISPOR. Available at: <https://www.ispor.org/education-training/learning-lab/health-technology-assessment>
14. University of Birmingham. Public Health (Health Technology Assessment) MPH/Diploma. Available at: <http://www.birmingham.ac.uk/postgraduate/courses/taught/med/public-health-tech-assessment.aspx>
15. DIMDI. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) Office in Cologne. Available at: https://www.bfarm.de/EN/Home/_node.html
16. Fasseeh, A. N., Saragih, S. M., Hayek, N., Brodovska, S., Ismail, A., ElShalakani, A. et al. (2022). Impact of health technology assessment implementation with a special focus on middle-income countries. *Health Policy and Technology*, 11 (4), 100688. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2022.100688>
17. Health technology assessment. Available at: https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab_1
18. Health Technology Assessment process: Fundamentals. Available at: <https://toolbox.eupati.eu/resources/health-technology-assessment-process-fundamentals/>
19. Carroll, C., Beecroft, C., Miller, L. (2014). The Future of Education in HTA and Health Economics. *Value in Health*, 17 (7), A436. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1123>
20. EUnetHTA 21 Servicevertrag endet (2021). SKC. Available at: https://skc-beratung.de/de/insights/blog/2023/09/EUnetHTA_21_servicevertrag_endet.php
21. INAHTA Members List. Available at: https://www.inahta.org/members/members_list/
22. Organizational Members. HTAi. Available at: <https://hta.org/membership/organizational-members/>
23. Filiniuk, O., Babenko, M., Kosyachenko, K., Sucu, R. (2023). Current approaches of health technologies introduction in Ukrainian hospitals. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (45), 16–23. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.289683>
24. Zaliska, O., Piniashko, O., Vashchenko, O., Brezden, O. (2019). Analysis of education and training opportunities in HE/PE/HTA in CEE consortium countries. *Value in Health*, 22, 8–22. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.2241>
25. Kotvitska, A. A., Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. N. (2020). The relevance of training specialists in the Health Technology Assessment in the world and Ukraine. *Pharmacia*, 67 (4), 295–301. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54777>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327116

SYNTHESIS OF NEW 4,4'-(1H-1,2,3-TRIAZOLE)-BIS(1H-PYRAZOL-5-OLS) AND PROSPECTS FOR THEIR STUDY AS POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS

p. 49–58

Anna Geleverya, PhD Student, Department of Organic Chemistry, University of Chemistry and Technology Prague, Technická 5, Prague 6, Czech Republic, 166 28; Department of Organic Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-8415>

Anton Semenets, PhD, Medical Representative, BAYER Limited Liability Company, Verkhniy Val str., 4 B, Kyiv, Ukraine, 04071

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7156-3375>

Sergiy M. Kovalenko, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2222-8180>

Marharyta Suleiman, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-5342>

Ilyia Podolsky, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ilya.podolsky@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>

Lina Perekhoda, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

The aim of our work is to develop an efficient synthesis of a series of novel 4,4'-(1H-1,2,3-triazol)bis(1H-pyrazol-5-ols), synthesize the target substances, and perform molecular docking focusing on the interaction of the synthesized compounds with the active sites of known cytostatics targeting various stages of oncogenesis.

Materials and methods. The structure and purity of the obtained substances were confirmed by ^1H NMR spectroscopy, ^{13}C NMR spectroscopy and LC/MS. Docking studies were performed for the substances synthesized using Autodock 4.2 software.

Results and discussion. A series of novel 4,4'-(1H-1,2,3-triazol)bis(1H-pyrazol-5-ols) were synthesized via a tandem Knoevenagel–Michael reaction from two equivalents of 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one with various 1,2,3-triazole aldehydes catalyzed by ammonium acetate in ethanol in high yields. As a result of the analysis of the array of docking computations and a detailed analysis of the geometric arrangement in the active sites of tumour targets (C-abl kinase, deoxycytidine kinase (dCK), CSF1 receptor, EGFRK receptor, FOLR2 receptor, it was found that the synthesized derivatives may have antitumor effects through the mechanism of inhibition of the EGFRK receptor.

Conclusions. According to the molecular docking data, the newly synthesized derivatives 4,4'-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol) may have an antitumor effect through the mechanism of EGFRK receptor inhibition

Keywords: 1,2,3-triazole, pyrazole, synthesis, anticancer activity, docking studies

References

- Schönthal, A. H. (2007). Direct non-cyclooxygenase-2 targets of celecoxib and their potential relevance for cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 97 (11), 1465–1468. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604049>
- Pawar, V., Shastri, L. A., Gudimani, P., Joshi, S., Sunagar, V. (2022). Synthesis, characterization and molecular docking of novel lonazolac analogues 3-(3-hydroxy-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-arylpropanoic acid derivatives: Highly potential COX-1/COX-2, matrix metalloproteinase and protein denaturation inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1260, 132782. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132782>
- Jia, T., Cai, M., Wang, Z., Chen, T. (2023). Anticancer effect of crizotinib on osteosarcoma cells by targeting c-Met signaling pathway. *Cellular and Molecular Biology*, 69 (5), 174–178. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.5.27>
- Abdul Rahman, S. M., Bhatti, J. S., Thareja, S., Monga, V. (2023). Current development of 1,2,3-triazole derived potential antimalarial scaffolds: Structure- activity relationship (SAR) and bioactive compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 259, 115699. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115699>
- Dunn, G. L., Hoover, J. R. E., Berges, D. A., Taggart, J. J., Davis, L. D., Dietz, E. M. et al. (1976). Orally active 7-phenylglycyl cephalosporins. Structure-activity studies related to cefatrizine (SK&F 60771). *The Journal of Antibiotics*, 29 (1), 65–80. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.29.65>
- Gallagher, J. C., Satlin, M. J., Elabor, A., Saraiya, N., McCreary, E. K., Molnar, E. et al. (2018). Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 5 (11). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy280>
- Xu, Z., Zhao, S.-J., Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- Sujatha, K., Shanthi, G., Selvam, N. P., Manoharan, S., Perumal, P. T., Rajendran, M. (2009). Synthesis and antiviral activity of 4,4'-(arylmethylene)bis(1H-pyrazol-5-ols) against peste des petits ruminant virus (PPRV). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (15), 4501–4503. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.02.113>
- Farag, A. M., Mayhoub, A. S., Barakat, S. E., Bayomi, A. H. (2008). Regioselective synthesis and antitumor screening of some novel N-phenylpyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (2), 881–889. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.015>
- Dai, H., Ge, S., Guo, J., Chen, S., Huang, M., Yang, J., Sun, S., Ling, Y., Shi, Y. (2018). Development of novel bis-pyrazole derivatives as antitumor agents with potent apoptosis induction effects and DNA damage. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1066–1076. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.098>
- Cannarile, M. A., Weisser, M., Jacob, W., Jegg, A.-M., Ries, C. H., Rüttinger, D. (2017). Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 5 (1). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0257-y>
- Vanaparthi, S., Bantu, R., Jain, N., Janardhan, S., Nagarapu, L. (2020). Synthesis and anti-proliferative activity of a novel 1,2,3-triazole tethered chalcone acetamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30 (16), 127304. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127304>
- Deville, S. S., Delgadillo Silva, L. F., Vehlouw, A., Cordes, N. (2020). c-Abl Tyrosine Kinase Is Regulated Downstream of the Cytoskeletal Protein Synemin in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Radioresistance and DNA Repair. In-

ternational Journal of Molecular Sciences, 21 (19), 7277. <https://doi.org/10.3390/ijms21197277>

14. Naik, S., Soumya, V., Mamledesai, S. N., Manickavasagam, M., Choudhari, P., Rathod, S. (2024). Discovery of Substituted 2-oxoquinolinylthiazolidin-4-one Analogues as Potential EGFRK Inhibitors in Lung Cancer Treatment. *Drug Research*, 74 (5), 227–240. <https://doi.org/10.1055/a-2305-2789>

15. Wu, B., Mao, Z. J., Wang, Z., Wu, P., Huang, H., Zhao, W., Zhang, L. et al. (2021). Deoxycytidine Kinase (DCK) Mutations in Human Acute Myeloid Leukemia Resistant to Cytarabine. *Acta Haematologica*, 144 (5), 534–541. <https://doi.org/10.1159/000513696>

16. Drapak, I., Zimenkovsky, B., Perekhoda, L., Suleyman, M., Yeromina, H., Skaletska, N. et al. (2019). Search for angiotensin II receptor antagonists among 4-aryl-n-(aryl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-2-imine derivatives. *Pharmacia*, 66(4), 181–186. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e36808>

17. Campobasso, N. (2019). C-abl Kinase domain with the activator(cmpd6), 2-cyano-N-(4-(3,4-dichlorophenyl)thiazol-2-yl)acetamide. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb6npe/pdb>

18. Campobasso, N. (2019). C-abl Kinase domain with the activator(cmpd29), N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)acetamide. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb6npu/pdb>

19. Campobasso, N. (2019). C-abl Kinase domain with the activator(cmpd51), N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-4-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)isonicotinamide. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb6npv/pdb>

20. Saez-Ayala, M., Rebuffet, E., Hammam, K., Gros, L., Lopez, S., Hajem, B. et al. (2017). Crystal structure of dCK mutant C3S in complex with imatinib and UDP. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb5mqtpdb>

21. Zhang, Y., Zhang, C. (2015). Crystal structure of FMS kinase domain with a small molecular inhibitor, GLEEVEC. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb4r7i/pdb>

22. Tap, W. D., Wainberg, Z. A., Anthony, S. P., Ibrahim, P. N., Zhang, C., Healey, J. H. et al. (2015). Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor. *New England Journal of Medicine*, 373 (5), 428–437. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411366>

23. Stamos, J., Sliwkowski, M. X., Eigenbrot, C. (2002). Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and in Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (48), 46265–46272. <https://doi.org/10.1074/jbc.m207135200>

24. Wibowo, A. S., Dann III, C. E. (2013). Human folate receptor beta (FOLR2) in complex with antifolate pemetrexed. RCSP PDB. <https://doi.org/10.2210/pdb4kn2/pdb>

25. Wibowo, A. S., Singh, M., Reeder, K. M., Carter, J. J., Kovach, A. R., Meng, W. et al. (2013). Structures of human folate receptors reveal biological trafficking states and diversity in folate and antifolate recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (38), 15180–15188. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308827110>

26. Fletcher, J. T., Christensen, J. A., Villa, E. M. (2017). Tandem synthesis of 1-formyl-1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters*, 58 (47), 4450–4454. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.10.023>

27. Konovalova, I. S., Geleverya, A. O., Semenets, A., Kovalenko, S. M., Reiss, G. J. (2024). Synthesis and crystal structure of (Z)-4-((1-(3-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, C19H14FN5O. *Zeitschrift Für Kristallographie - New Crystal Structures*, 239 (5), 877–880. <https://doi.org/10.1515/ncrs-2024-0213>

28. Danne, A. B., Deshpande, M. V., Sangshetti, J. N., Khedkar, V. M., Shingate, B. B. (2021). New 1,2,3-Triazole-Appended Bis-pyrazoles: Synthesis, Bioevaluation, and Molecular Docking. *ACS Omega*, 6 (38), 24879–24890. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03734>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327605

POLYSACCHARIDE PROFILE, ACUTE TOXICITY AND BILE SECRETION EFFECTS OF THE CHOLERETIC HERBAL PREPARATION ‘SAFROART HERBAL TEA’

p. 59–68

Khairulla Olimov, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5926-0087>

Tanzila Mirrakhimova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9210-5038>

Gulrano Akhmadova, PhD, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

E-mail: bmg919218@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-1139>

The aim. The aim of this study was to determine the polysaccharide composition of the choleretic collection “Safroart herbal tea”, focusing on the identification of key carbohydrate fractions and their monosaccharide composition, as well as to evaluate its acute toxicity and choleretic activity. This investigation contributes to understanding the biochemical and pharmacological properties underlying the plant’s therapeutic effects.

Materials and methods. The herbal collection was subjected to sequential extraction to isolate its polysaccharides, which were fractionated into water-soluble polysaccharides (WSPS), pectin substances (PS), and hemicelluloses (HMC). These fractions were analyzed using paper chromatography, gas chromatography (GC), and infrared (IR) spectroscopy. For pharmacological evaluation, acute toxicity was assessed in mice using a single-dose administration protocol, and the choleretic effect was studied in rats by measuring bile secretion over a 4-hour period following administration of a 10 % aqueous infusion.

Results. Alcohol-soluble sugars, including sucrose and fructose, were identified. WSPS were primarily composed of glucose, galactose, and arabinose, while PS and HMC contained rhamnose, arabinose, and xylose. IR spectroscopy confirmed

the structural features of the fractions. The herbal collection was classified as practically non-toxic ($LD_{50} > 4000$ mg/kg). In vivo studies revealed a 27.4 % increase in bile secretion in treated rats compared to controls, confirming a significant choleretic effect.

Conclusions. 'Safoart herbal tea' contains a complex mixture of polysaccharides with distinct monosaccharide profiles and demonstrates both safety and choleretic efficacy in experimental models. These findings support its potential use as a natural hepatobiliary remedy and contribute to the phytochemical and pharmacological understanding of its therapeutic action

Keywords: choleretic collection, Safoart herbal tea, IR spectrum, alcohol-soluble sugars, acute toxicity, bile secretion effect, WSPS, PS, hemicellulose, gas chromatography

References

- Olimov, Kh. K., Mirrakhimova, T. A. (2024). Changes in the Dynamics of Registration of Choleretic Drugs in Uzbekistan from 2022 to 2024. *Farmatsiya*, 5, 44–48.
- Wang, M., Simon, J. E., Aviles, I. F., He, K., Zheng, Q.-Y., Tadmor, Y. (2003). Analysis of Antioxidative Phenolic Compounds in Artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51 (3), 601–608. <https://doi.org/10.1021/jf020792b>
- Zuparova, Z. A., Ismoilova, G. M., Mirrakhimova, T. A. (2024). Determination of the composition and technological properties of the substance for Immunacea Bio Tablets. *American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation*, 1 (4), 34–38. <https://doi.org/10.37547/ajbspi/Volume04Issue01-06>
- Akhmadova, G., Mirrakhimova, T., Ismoilova, G. (2024). High-quality analysis of dry extract of prickly artichoke raw material (*Cynara Scolymus* L.) cultivated in Uzbekistan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 60–66. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310826>
- Zuparova, Z., Olimov, N., Ismoilova, G., Khasanova, B. (2020). Determination of high quality of Echinaceae purpureae herba grown in Uzbekistan and the prospect of creating immunomodulatory medicinal products on its base. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 24 (4), 2355–2366. <https://doi.org/10.37200/IJPR/v24i4/pr201346>
- Ashurov, A. Y., Dzhonmurodov, A. S., Usmanova, S. R., Kholov, Sh. E., Mukhydinov, Z. K. (2021). Characterization of polysaccharides from *Eremurus hissaricus* roots by FTIR spectroscopy. *University Proceedings. Applied Chemistry and Biotechnology*, 11 (2), 281–289. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-2-281-289>
- Kodiralieva, F. A., Rakhmanberdiyeva, R. K. (2011). Polysaccharides from *Crotalaria alata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (1), 7–9. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9818-3>
- Cai, W., Xie, L., Chen, Y., Zhang, H. (2013). Purification, characterization and anticoagulant activity of the polysaccharides from green tea. *Carbohydrate Polymers*, 92 (2), 1086–1090. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.057>
- Jiang, H., Sun, P., He, J., Shao, P. (2012). Rapid purification of polysaccharides using novel radial flow ion-exchange by response surface methodology from *Ganoderma lucidum*. *Food and Bioproducts Processing: Transactions of the Institution of Chemical Engineers, Part C*, 90 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2010.12.001>
- Kacurakova, M., Capek, P., Sasinkova, V., Wellner, N., Ebringerova, A. (2000). FT-IR study of plant cell wall model compounds: Pectic polysaccharides and HMC. *Carbohydrate Polymers*, 43 (2), 195–203. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(00\)00151-X](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(00)00151-X)
- Samout, N., Bouzenna, H., Dhibi, S., Ncib, S., El Feki, A., Hfaiedh, N. (2016). Therapeutic effect of apple pectin in obese rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 1233–1238. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.038>
- Yuliarti, O., Goh, K. K. T., Matia-Merino, L., Mawson, J., Brennan, C. (2015). Extraction and characterization of pomace pectin from gold kiwifruit (*Actinidia chinensis*). *Food Chemistry*, 187, 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.148>
- Minzanova, S. T., Mironov, V. F., Mindubaev, A. Z., Tsepaeva, O. V. et al. (2021). Extraction and physicochemical characterization of pectin polysaccharides from amaranth leaves. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya*, 56 (3), 591–601. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2021.3.591eng>
- Fritsche, J., Beindorff, C., Dachtler, M., Zhang, H., Lammers, J. (2002). Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. *European Food Research and Technology*, 215 (2), 149–157. <https://doi.org/10.1007/s00217-002-0507-0>
- Zuparova, Z. A., Ismoilova, G. M., Olimov, N. K., Khasanova, B. J. (2020). Determination of high quality of Echinaceae purpureae herba grown in Uzbekistan and the prospect of creating immunomodulatory medicinal products on its base. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 24 (4), 2355–2366. <https://doi.org/10.37200/IJPR/V24I4/PR201346>
- Mirrakhimova, T. A., Ismoilova, G. M., Olimov, N. K., Abdullaev, B. (2020). Determination of qualitative and quantitative indicators of lyophilized water extract of Echinaceae purpurea. *Solid State Technology*, 63 (6), 15382–15391.
- Zuparova, Z. A., Ismoilova, G. M., Hakimova, M. S. (2022). Determination of the Polysaccharide Composition of the Encapsulated Substance in the Pharmaceutical Form "Immunacea". *Pharmacy, Immunity, and Vaccine*, 3, 81–86.
- Akhmadova, G., Azizov, I. (2024). Study of the primary metabolites of seed the local plant amaranth idea ta (*Amaranthus caudatus* L.): Original language: Uzbek. *Problems and Perspectives of Pharmaceutics and Drug Discovery*, 1 (2), 20–24. Available at: <https://journal.pharmi.uz/pppndd/article/view/70>
- Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodzhaev, A. N. (2015). The prickly artichoke is a promising medicinal plant. Publishing and printing creative house named after Chulpan, 206. Available at: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=xy05vjQAAAAJ&citation_for_view=xy05vjQAAAAJ:KIAtU1dfN6UC
- Ng, T. B. (2006). Pharmacological activity of sanchi ginseng (*Panax notoginseng*). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58 (8), 1007–1019. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.8.0001>
- Malikova, M. Kh., Siddikova, A. A., Rakhmanberdiyeva, R. K. (2016). Seasonal Dynamics of the Content and Composition of Carbohydrates in *Stachys hissarica* (Family: Lamiaceae). *Plant Resources Journal*, 52 (3), 397–405.
- Kolisnyk, S. V., Umarov, U. A., Dynyuk, K. V., Fathullaeva, M., Shabilalov, A. A., Gazieva, A. S. (2020). The study of the acute toxicity and the laxative effect of pectins from *Pimpinella anisum* herb. *Clinical Pharmacy*, 24 (2), 52–55. <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1528>

23. Khusainova R. A. et al. (2021). Study On Acute Toxicity And Antidote Activity Of Lyophobic Drug “Calcium Folate”. 湖南大学学报 (自然科学版), 48 (10).

24. Azizov, I. K., Akhmadova, G. A. (2021). Amino acid composition of the seeds of kiwicha (*Amaranthus caudatus*) growing in Uzbekistan. Farmaciya (Pharmacy), 70 (7), 37–40. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-07-06>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327879

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING DRY EXTRACT «HELMINTH ART» AND THE STUDY OF ITS ANTHELMINTIC ACTIVITY

p. 69–77

Shaxlo Yuldasheva, PhD, Department of Technology of Medicinal Forms, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

E-mail: shaxlo.dr@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9360>

Khakim Tukhtaev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5454-4420>

The aim. This research work is devoted to the development of an optimal method for obtaining anthelmintic dry extract «Helminth-ART» from raw materials of plants growing in Uzbekistan: aerial (aboveground) part of wormwood, pumpkin seeds, tansy flowers, garlic bulbs and to study the acute toxicity and anthelmintic activity.

Materials and methods. Two different methods for obtaining dry extract (DE) «Helminth-ART» from plant raw materials: the aerial part of wormwood, pumpkin seeds, tansy flowers and garlic bulbs were used. The first method: prepare an extract of plants raw materials and then prepare DE substance from them. The second method: a separate DE was obtained from each selected object and then mixed in a certain ratio. Quantitative indicators of biologically active substances were determined with high-performance liquid chromatography. The study of anthelmintic effect of the DE «Helminth-ART» was carried out on intestinal parasitosis experimental models in mice: hymenolepidosis (causative agent *Hymenolepis nana*) and aspiculurosis (causative agent *Aspiculuris tetraptera*).

Results. It was found that the second method for obtaining DE named “Helminth-ART” was optimal.

Determination the “acute” toxicity showed that DE “Helminth-ART” at a dose 3000 mg/kg do not cause changes in animal’s behavior and their death. Anti-cestode activity of DE “Helminth-ART” was 74.9 % and was slightly higher (statistically unreliable) than that of comparison drug Fenasal (71.2 %) and significantly exceeded that of the infusions of common tansy flowers (50.2 %), pumpkin seeds (56.8 %). Anti-nematodosis activity (90.2 %) of DE “Helminth-ART” significantly exceeded the activity of infusions of tansy flowers (68.6 %), pumpkin seeds (76.9 %), Pyrantel (80.1 %).

Conclusions. The optimal method of the technology of the DE “Helminth-ART” was determined based on a comparison

of two methods. The second method is optimal in terms of economy of extractants, high proportion of the DE released, their quality indicators, content of the biologically active substance luteolin.

The pronounced DE “Helminth-ART” anthelmintic effect and acceptable acute toxicity were established

Keywords: wormwood bitter, pumpkin seed, tansy flowers, garlic, dry extract, highly effective liquid chromatography, anti-nematode, anti-cestode activity

References

- Hotez, P. J., Brindley, P. J., Bethony, J. M., King, C. H., Pearce, E. J., Jacobson, J. (2008). Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 118 (4), 1311–1321. <https://doi.org/10.1172/jci34261>
- Jourdan, P. M., Lamberton, P. H. L., Fenwick, A., Addiss, D. G. (2018). Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*, 391 (10117), 252–265. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31930-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31930-x)
- Yuldasheva, Sh. Kh. (2020). Razrabotka sostava y tekhnolohyy nastoiky na osnove pryrodnoho rastytelnoho syryia. Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv». Kharkiv: NFaU, 2, 645–646.
- Akhmadova, G., Mirakhimova, T., Ismoilova, G. (2024). High-quality analysis of dry extract of prickly artichoke raw material (*Cynara Scolymus* L.) cultivated in Uzbekistan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 60–66. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310826>
- Azizi, K., Shahidi-Hakak, F., Asgari, Q., Hatam, G. R., Fakoorziba, M. R., Miri, R., Moemenbellah-Fard, M. D. (2014). In vitro efficacy of ethanolic extract of *Artemisia absinthium* (Asteraceae) against *Leishmania major* L. using cell sensitivity and flow cytometry assays. *Journal of Parasitic Diseases*, 40 (3), 735–740. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0569-5>
- Ali, S. I., Gopalakrishnan, B., Venkatesalu, V. (2018). Chicory (*Cichorium intybus*) and wormwood (*Artemisia absinthium*) extracts exhibit strong larvicidal activity against mosquito vectors of malaria, dengue fever, and filariasis. *Parasitology International*, 67 (6), 781–786. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.08.005>
- Ahamad, J., Naquvi, K., Ali, M., Mir, S. (2014). New Glycoside Esters from the Aerial Parts of *Artemisia absinthium* Linn. *The Natural Products Journal*, 3 (4), 260–267. <https://doi.org/10.2174/221031550304140328113518>
- Fernández-Calienes Valdés, A., Mendiola Martínez, J., Scull Lizama, R., Vermeersch, M., Cos, P., Maes, L. (2008). In vitro anti-microbial activity of the Cuban medicinal plants *Simarouba glauca* DC, *Melaleuca leucadendron* L and *Artemisia absinthium* L. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 103 (6), 615–618. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762008000600019>
- Rocha, L. G., Almeida, J. R. G. S., Macêdo, R. O., Barbosa-Filho, J. M. (2005). A review of natural products with antileishmanial activity. *Phytomedicine*, 12 (6-7), 514–535. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.10.006>
- Tariku, Y., Hymete, A., Hailu, A., Rohloff, J. (2011). In vitro Evaluation of Antileishmanial Activity and Toxicity of Essential Oils of *Artemisia absinthium* and *Echinops kebericho*. *Chemistry & Biodiversity*, 8 (4), 614–623. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000331>
- Sushynskaia, O. A., Holiak, N. S. (2023). Technology of Obtaining Liquid Extract of Wormwood and Determina-

tion of its Quality Indicators. Recipe, 26 (4), 474–483. <https://doi.org/10.34883/pi.2023.26.4.008>

12. Salehi, B., Capanoglu, E., Adrar, N., Catalkaya, G., Shaheen, S., Jaffer, M. et al. (2019). Cucurbits Plants: A Key Emphasis to Its Pharmacological Potential. Molecules, 24 (10), 1854. <https://doi.org/10.3390/molecules24101854>

13. Iuldasheva, Sh. Kh. (2019). Tekhnologiya i otcenka kachestva slozhnoi nastoiki na osnove travy polyni gorkoi i semian tykvy. Nauka i obrazovanie v sovremennom mire. Karaganda: Akademiia “Bolashak”. Bolashak Basgy, 144–146.

14. Godinho, L. S., Aleixo de Carvalho, L. S., Barbosa de Castro, C. C., Dias, M. M., Pinto, P. de F., Crotti, A. E. M. et al. (2014). Anthelmintic Activity of Crude Extract and Essential Oil of *Tanacetum vulgare* (Asteraceae) against Adult Worms of *Schistosoma mansoni*. The Scientific World Journal, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/460342>

15. Iuldasheva, Sh. Kh., Tykhtaev, Kh. R. (2021). Dastarbosh gullaridan kuruk ekstrakt olishning mytadil usullarini yrganish va uning sifat taxlili. Farmatsevtika zhurnali, 3, 75–84.

16. Zolotaikina, M. Yu., Hontova, T. M., Kotov, A. H., Ilyina, T. V., Kryvoruchko, O. V. (2017). Study of dry extract of tansy (*Tanacetum vulgare*) using the method of highperformance liquid chromatography. Der Pharma Chemica, 9 (11), 1–4.

17. Oosthuizen, C. B., Reid, A.-M., Lall, N. (2018). Garlic (*Allium sativum*) and Its Associated Molecules, as Medicine. Medicinal Plants for Holistic Health and Well-Being, 277–295. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812475-8.00009-3>

18. Urban, J., Kokoska, L., Langrova, I., Matejkova, J. (2008). In Vitro Anthelmintic Effects of Medicinal Plants Used in Czech Republic. Pharmaceutical Biology, 46 (10-11), 808–813. <https://doi.org/10.1080/13880200802315618>

19. Iuldasheva, Sh. Kh., Tykhtaev, Kh. R. (2022). Artemisia absinthium ysimlik khomashesidan kuruk ekstrakt olish tekhnologiyasi va sifat taxlili. Farmatsevtika khabarnomasi, 1, 45–51.

20. Iuldasheva, Sh. Kh., Tykhtaev, Kh. R., Sotimov, G. B. (2022). Gelmintga karshi dori vositasi tarkibiga kiruvchi kovok ururi kuruk ekstrakti mytadil tekhnologiyasini yrganish. Farmatsevtika zhurnali, 1, 113–118.

21. Klongsiriwet, C., Quijada, J., Williams, A. R., Mueller-Harvey, I., Williamson, E. M., Hoste, H. (2015). Synergistic inhibition of *Haemonchus contortus* exsheathment by flavonoid monomers and condensed tannins. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 5 (3), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2015.06.001>

22. Yuldasheva, Sh. X., Tuxtaev, X. R. (2024). Studying the Technology of Obtaining a Mixture of Dry Extracts Against Helminths. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 5 (3), 570–575.

23. Islamova, J. I. (2020). Pharmacological assessment of antiparasitic and prebiotic activity of plant substances of terpenoid, polyphenolic and carbohydrate nature. [Dissertation abstract of the doctor of sciences (DSc) on medical sciences].

24. State Register of medicines and medical devices and medical equipment, approved for use in medical practice of the Republic of Uzbekistan (2021). Tashkent: «MUXR PRESS», 1067.

25. Yuldasheva, Sh. X., Tuxtaev, X. R. (2024). Studies on the determination of the cumulative properties of the dry extract “Helminth-ART”. European Journal of Medical Genetics and Clinical Biology, 1 (7). <https://doi.org/10.61796/jmgcb.v1i7.696>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327913

DETERMINATION OF AMINO ACIDS CONTENT OF THE *MAHONIA AQUIFOLIUM* BY GC/MS

p. 78–85

Yelyzaveta Lastovychenko, PhD Student, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8564-2124>

Svitlana Marchyshyn, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>

Liudmyla Slobodianiuk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-1305>

Liliia Budniak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: stoyko_li@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-1344>

Vitaliy Kischuk, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Mykoly Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7694-4970>

Olena Hlushchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, O. Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5423-3737>

Oksana Doroshenko, PhD, Assistant, Department of Pharmacology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2 Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0034-1163>

Medicinal plants are unique sources of healing compounds that are used both for the prevention and treatment of various diseases of the human body. In this regard, one of the oldest medicinal plant families – Berberidaceae, is of great interest. The genus Mahonia Nuttall is the second largest genus in the Berberidaceae family and contains nearly 70 species which are used in traditional medicine. Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. (M. aquifolium) is one of the most abundant and cultivated medicinal plants of the genus Mahonia. There is insufficient information in the literature on the biologically active substances of Mahonia aquifolium. The studies of the Mahonia species have focused on alkaloids, such as berberine,

jatrorrhizine, and palmatine, which are the main constituents of compounds. The Mahonia aquifolium, as an insufficiently studied plant, is a promising object of study, including amino acid composition.

The aim. The aim of our study was to identify and determine the quantitative content of amino acids using the GC/MS method in Mahonia aquifolium fruits, flowers, and leaves.

Materials and methods. The determination of amino acids composition of Mahonia aquifolium was conducted using Agilent Technologies 6890 chromatograph with mass spectrometric detector 5973 (Agilent Technologies, USA).

Results. The results of the study revealed that the raw material of Mahonia aquifolium contains more bound and less free amino acids. Bound L-leucine was present in all the analyzed samples in the greatest amount (30.885 mg/g in the flowers, 37.765 mg/g in the leaves, and 29.053 mg/g in the fruits). L-proline was among the free amino acids with a high content in flowers (73.304 mg/g) and leaves (32.031 mg/g) of Mahonia aquifolium. In addition, a high content of glycine in free form was found in the fruits (12.212 mg/g) of the study plant.

Conclusions. Using the GC/MS method determined, the amino acids in the herb of Mahonia aquifolium. High L-proline, L-leucine, and L-aspartic acid concentrations predominate among free and bound amino acids in all the analyzed samples. These amino acids are considered distinguishing markers of the Mahonia aquifolium. This research contributes to using this plant's raw material for new remedies that may be possible in the future

Keywords: Mahonia aquifolium, flowers, leaves, fruits, free amino acids, bound amino acids, GC/MS

References

1. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sversitiuk, A., Palaniza, Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in Chamerion angustifolium L. by GC/MS method. Pharmacia, 69 (1), 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>
2. Dulin, M. W., Kirchoff, B. K. (2010). Paedomorphosis, Secondary Woodiness, and Insular Woodiness in Plants. The Botanical Review, 76 (4), 405–490. <https://doi.org/10.1007/s12229-010-9057-5>
3. Andreicut, A.-D., Pârvu, A. E., Moț, A. C., Pârvu, M., Fischer-Fodor, E., Feldrihan, V. et al. (2018). Anti-inflammatory and antioxidant effects of Mahonia aquifolium leaves and bark extracts. Farmacia, 66 (1), 49–58.
4. Cekan, A.-D., Pârvu, A. E., Pârvu, M., Fischer, F. E., Pațiu, M. et al. (2018). Mahonia Aquifolium Flowers Extract Effects in Acute Experimental Inflammation. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Food Science and Technology, 75 (2), 189. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst:2018.0019>
5. Hu, W., Yu, L., Wang, M.-H. (2011). Antioxidant and antiproliferative properties of water extract from Mahonia bealei (Fort.) Carr. leaves. Food and Chemical Toxicology, 49 (4), 799–806. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.12.001>
6. Bajpai, D., Vankar, P. S. (2007). Antifungal textile dyeing with Mahonia napaulensis D.C. leaves extract based on its antifungal activity. Fibers and Polymers, 8 (5), 487–494. <https://doi.org/10.1007/bf02875870>
7. He, J.-M., Mu, Q. (2015). The medicinal uses of the genus Mahonia in traditional Chinese medicine: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. Journal of Ethnopharmacology, 175, 668–683. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.013>
8. Gulliver, W. P., Donsky, H. J. (2005). A Report on Three Recent Clinical Trials Using Mahonia aquifolium 10 % Topical Cream and a Review of the Worldwide Clinical Experience With Mahonia aquifolium for the Treatment of Plaque Psoriasis. American Journal of Therapeutics, 12 (5), 398–406. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000174350.82270.da>
9. Andreicut, A.-D., Pârvu, A. E., Moț, A. C., Pârvu, M., Fischer Fodor, E., Cătoi, A. F. et al. (2018). Phytochemical Analysis of Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Mahonia aquifolium Flower and Fruit Extracts. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018 (1). <https://doi.org/10.1155/2018/2879793>
10. Goetz, P., Ghedira, K. (2014). Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. (Berberidaceae) : Mahonia. Phytothérapie, 12 (3), 189–193. <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0865-3>
11. Pyrkosz-Biardzka, K., Kucharska, A., Sokół-Łętowska, A., Strugała, P., Gabrielska, J. (2014). A Comprehensive Study on Antioxidant Properties of Crude Extracts from Fruits of Berberis vulgaris L., Cornus mas L. and Mahonia aquifolium Nutt. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 64 (2), 91–99. <https://doi.org/10.2478/v10222-012-0097-x>
12. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Kostyshyn, L., Ezhned, M. (2021). Determination of amino acids content of the Tagetes lucida Cav. by GC/MS. Pharmacia, 68 (4), 859–867.
13. Vancompernelle, B., Croes, K., Angenon, G. (2016). Optimization of a gas chromatography–mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. Journal of Chromatography B, 1017–1018, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.02.020>
14. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O., Dakhym, I. (2021). Determination of amino acids of some plants from Gentianaceae family. Pharmacia, 68 (2), 441–448. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e67052>
15. Chen, W.-P., Yang, X.-Y., Hegeman, A. D., Gray, W. M., Cohen, J. D. (2010). Microscale analysis of amino acids using gas chromatography–mass spectrometry after methyl chloroformate derivatization. Journal of Chromatography B, 878 (24), 2199–2208. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.06.027>
16. Feshchenko, H., Oleshchuk, O., Slobodianiuk, L., Milian, I. (2021). Study of Epilobium angustifolium L. amino acids content by HPLC method. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 6 (34), 85–90. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249836>
17. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Potishnyi, I. (2022). Determination of amino acids of plants from Angelica L. genus by HPLC method. Pharmacia, 69 (2), 437–446. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e83705>
18. Hayat, S., Hayat, Q., Alyemeni, M. N., Wani, A. S., Pichtel, J., Ahmad, A. (2012). Role of proline under changing environments. Plant Signaling & Behavior, 7 (11), 1456–1466. <https://doi.org/10.4161/psb.21949>
19. Hare, P. D., Cress, W. A. (1997). Metabolic implications of stress-induced proline accumulation in plants. Plant Growth Regulation, 21, 79–102. <https://doi.org/10.1023/a:1005703923347>
20. Martínez-Chantar, M. L., Vázquez-Chantada, M., Ariz, U., Martínez, N., Varela, M., Luka, Z. et al. (2008). Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and he-

patocellular carcinoma in mice†. *Hepatology*, 47 (4), 1191–1199. <https://doi.org/10.1002/hep.22159>

21. Walrand, S., Chiotelli, E., Noirt, F., Mwewa, S., Lascel, T. (2008). Consumption of a Functional Fermented Milk Containing Collagen Hydrolysate Improves the Concentration of Collagen-Specific Amino Acids in Plasma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (17), 7790–7795. <https://doi.org/10.1021/jf800691f>

22. de Aguiar Picanço, E., Lopes-Paulo, F., Marques, R. G., Diestel, C. F., Caetano, C. E. R., de Souza, M. V. M. et al. (2011). L-arginine and glycine supplementation in the repair of the irradiated colonic wall of rats. *International Journal of Colorectal Disease*, 26 (5), 561–568. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1154-3>

23. Liang, C., Curry, B. J., Brown, P. L., Zemel, M. B. (2014). Leucine Modulates Mitochondrial Biogenesis and SIRT1-AMPK Signaling in C2C12 Myotubes. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2014, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/239750>

24. Pedroso, J., Zampieri, T., Donato, J. (2015). Reviewing the Effects of L-Leucine Supplementation in the Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Glucose Homeostasis. *Nutrients*, 7 (5), 3914–3937. <https://doi.org/10.3390/nu7053914>

25. Marchyshyn, S., Mysula, Y., Kishchuk, V., Slobodianiuk, L., Parashchuk, E., & Budniak, L. (2022). Investigation of amino acids content in the herb and tubers of *Stachys sieboldii*. *Pharmacia*, 69 (3), 665–672. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e86227>

26. Han, J. M., Jeong, S. J., Park, M. C., Kim, G., Kwon, N. H., Kim, H. K. et al. (2012). Leucyl-tRNA Synthetase Is an Intracellular Leucine Sensor for the mTORC1-Signaling Pathway. *Cell*, 149 (2), 410–424. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.044>

27. Choi, S., Song, C. W., Shin, J. H., Lee, S. Y. (2015). Biorefineries for the production of top building block chemicals and their derivatives. *Metabolic Engineering*, 28, 223–239. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2014.12.007>

28. Li, Y., Wei, H., Wang, T., Xu, Q., Zhang, C., Fan, X. et al. (2017). Current status on metabolic engineering for the production of L-aspartate family amino acids and derivatives. *Biore-source Technology*, 245, 1588–1602. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.05.145>

29. kumar, P. P., Nika, B. M., Mangala, D. S. (2017). Production of Aspartic Acid-A Short Review. *International Journal of Engineering Trends and Technology*, 45 (6), 254–257. <https://doi.org/10.14445/22315381/ijett-v45p253>

30. Appleton, H., Rosentrater, K. A. (2021). Sweet Dreams (Are Made of This): A Review and Perspectives on Aspartic Acid Production. *Fermentation*, 7 (2), 49. <https://doi.org/10.3390/fermentation7020049>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.328031

PROBLEMS OF CLASSIFICATION, SAFETY ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT OF MEDICAL DEVICES WITH BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

p. 86–104

Oleksandra Dmytrenko, PhD Student, Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University

of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteiskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056

E-mail: aleksyudina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4305-1609>

Olena Golembiovskaya, PhD, Associate Professor, Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteiskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5531-5374>

Viktoriia Pashuk, Regulatory Projects Specialist, Yuria-Pharm LLC, Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8225-3997>

Svitlana Zgonnyk, Director, Improve Medical LLC, Rizhskaya str., 8a, Kyiv, Ukraine, 04112

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9392-6572>

The aim of the work was to investigate scientific and technical approaches for ensuring biological safety and classifying medical devices containing biologically active substances in the context of new international standards and regulatory requirements.

Materials and methods. The study includes an analysis of the current regulatory landscape, including Regulation (EU) 2017/745, international standards ISO 10993, and guidance documents from the Medical Device Coordination Group (MDCG). Classification specificities of medical devices containing biologically active substances were examined, taking into account their mechanism of action. Approaches to biocompatibility assessment and systemic risk analysis were reviewed using the Weight of Evidence (WoE) concept.

Results. Key differences between the classification of medical devices under Directive 93/42/EEC and Regulation (EU) 2017/745 were analysed. The study identified specific aspects of biocompatibility assessment for medical devices containing biologically active substances, as well as challenges related to the standardisation of their physicochemical characteristics. Examples were provided to distinguish between medicinal products and medical devices based on their mechanism of action. The implementation of modern methods for assessing medical devices' safety and regulatory status was also examined.

Conclusions. The new regulatory requirements, in particular the provisions of Regulation (EU) 2017/745, significantly impact the classification and biological safety assessment of medical devices containing biologically active substances. An adaptation of the biocompatibility assessment methods was proposed, considering modern trends and the “Weight of Evidence” approach. The study highlights the need to update Ukraine's national regulatory framework to align with European standards and to introduce clearer methodological approaches to differentiate between medicinal products and medical devices

Keywords: medical devices, biologically active substances, biocompatibility assessment, medical device classification, regulatory requirements, ISO 10993, Regulation (EU) 2017/745, risk management, safety assessment methods, preclinical studies, regulatory framework harmonization

References

1. Antich-Isern, P., Caro-Barri, J., Aparicio-Blanco, J. (2021). The combination of medical devices and medicinal

products revisited from the new European legal framework. *International Journal of Pharmaceutics*, 607, 120992. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120992>

2. Bernard, M., Jubeli, E., Pungente, M. D., Yagoubi, N. (2018). Biocompatibility of polymer-based biomaterials and medical devices – regulations, in vitro screening and risk management. *Biomaterials Science*, 6 (8), 2025–2053. <https://doi.org/10.1039/c8bm00518d>

3. European Economic Community. Council Directive 93/42/EEC of 14 of June 1993 concerning medical devices (1993). *Official Journal of the European Communities*, L 169/1. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=EN>

4. European Union. Regulation (EU) No 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/43/EEC (2017). *Official Journal of the European Communities*, L 117. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>

5. Guidance on classification of medical devices (2021). Medical Device Coordination Group Document, MDCG 2021-24.

6. Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (2024). Medical Device Coordination Group Document, MDCG 2022-5, Rev 1.

7. Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu shcho do medychnykh vyrobiv (2013). Postanova Kabinet ministriv Ukrainy No. 753. 02.10.2013. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-%D0%BF/page>

8. Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii iz zastosuvannia Tekhnichnoho rehlamentu shchodo medychnykh vyrobiv, zatverdzenoho postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 02 zhovtnia 2013 roku No. 753, Tekhnichnoho rehlamentu shchodo medychnykh vyrobiv dlia diahnozyky in vitro, zatverdzenoho postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 02 zhovtnia 2013 roku No. 754, ta Tekhnichnoho rehlamentu shchodo aktyvnykh medychnykh vyrobiv, yaki implantuiut, zatverdzenoho postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 02 zhovtnia 2013 roku No. 755 (2020). Nakazom Ministerstva okhorony zdorovia No. 142. 22.01.2020. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0142282-20>

9. Pro likarski zasoby (2022). Zakon Ukrainy No. 2469-IX. 28.07.2022. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20>

10. Zinchenko, V., Chetverikov, S., Akhmad, E., Arzamasov, K., Vladzymyrsky, A., Andreychenko, A., Morozov, S. (2022). Changes in software as a medical device based on artificial intelligence technologies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 17 (10), 1969–1977. <https://doi.org/10.1007/s11548-022-02669-1>

11. Application of ISO/IEC 17021-1 in the Field of Medical Device Quality Management Systems (ISO 13485) (2023). IAF Mandatory Document.

12. Malvey, J., Ginsberg, R., Sampietro-Colom, L., Ficapal, J., Combalia, M., Svedenhag, P. (2021). New regulation of medical devices in the EU: impact in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36 (3), 360–364. <https://doi.org/10.1111/jdv.17830>

13. Martelli, N., Eskenazy, D., Déan, C., Pineau, J., Prognon, P., Chatellier, G. et al. (2019). New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *CardioVascular and Interventional Radiology*, 42 (9), 1272–1278. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02247-0>

14. Stevovic, J. (2019). What MDR class is my eHealth app? The Chino.io Blog. Available at: <https://blog.chino.io/what-mdr-class-is-my-software/>

15. BSI Compliance Navigator. Available at: <https://compliancenavigator.bsigroup.com/>

16. Melvin, T., Torre, M. (2019). New medical device regulations: the regulator's view. *EFORT Open Reviews*, 4 (6), 351–356. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180061>

17. Ludvigsen, K., Nagaraja, S., Daly, A. (2021). When Is Software a Medical Device? Understanding and Determining the “Intention” and Requirements for Software as a Medical Device in European Union Law. *European Journal of Risk Regulation*, 13 (1), 78–93. <https://doi.org/10.1017/err.2021.45>

18. Liu, A.-A., Wang, Z.-G., Pang, D.-W. (2023). Medical Nanomaterials. *Nanomedicine*, 51–98. https://doi.org/10.1007/978-981-16-8984-0_5

19. Chowdhury, N. (2012). Limits to the legal deliberation of science questions: A case study of borderline medical products in Europe. *Pharmaceuticals, Policy and Law*, 14 (2-4), 157–175. <https://doi.org/10.3233/ppl-120351>

20. Tseliou, T. (2015). Balancing Protection of Public Health and Safety with the Free Movement of Goods in the EU Medical Device Sector: The Case of Borderline Products Classification. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2585539>

21. Marletta, M. (2020). The new regulation 2017/745: an opportunity for innovation. *Pharmadvances*, 1 (1). <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.01.2020.03s>

22. Peter, L., Hajek, L., Maresova, P., Augustynek, M., Penhaker, M. (2020). Medical Devices: Regulation, Risk Classification, and Open Innovation. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6 (2), 42. <https://doi.org/10.3390/joitmc6020042>

23. Morán, J., Kilasoniya, A. (2024). Viable Biological Materials or Organisms in Regulation (EU) 2017/745 on Medical Devices. <https://doi.org/10.20944/preprints202407.0761.v1>

24. Leone, M. G. (2022). Medical Devices Made of Substances: A New Challenge. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.952013>

25. Bilia, A. R., Corazziari, E. S., Govoni, S., Mugelli, A., Racchi, M. (2021). Medical Devices Made of Substances: Possible Innovation and Opportunities for Complex Natural Products. *Planta Medica*, 87 (12/13), 1110–1116. <https://doi.org/10.1055/a-1511-8558>

26. Racchi, M., Govoni, S., Lucchelli, A., Capone, L., Giovagnoni, E. (2016). Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Review of Medical Devices*, 13 (10), 907–917. <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1224644>

27. Manellari, S., Leone, M. G., Casiraghi, A., Genari, C. G. M., Minghetti, P. (2022). Medicinal products, medical devices, or accessories of medical devices: How to qualify gases for spirometry? *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.1089965>

28. Racchi, M., Govoni, S. (2020). The concept of non-pharmacological mechanism of action in medical devices made of substances in practice: what pharmacology can do to

promote the scientific implementation of the European medical device regulation. *Pharmadvances*, 1 (1). <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.01.2020.02s>

29. MEDDEV 2.1/3 rev. 3 Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. Available at: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations>

30. European Community. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, L 311, 67. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>

31. Sardi, C., Garetto, S., Capone, L., Galbiati, V., Racchi, M., Govoni, S. et al. (2018). Experimental Paradigm for the Assessment of the Non-pharmacological Mechanism of Action in Medical Device Classification: The Example of Glycerine as Laxative. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01410>

32. Santos, I. C., Gazelle, G. S., Rocha, L. A., Tavares, J. M. R. (2012). Medical device specificities: opportunities for a dedicated product development methodology. *Expert Review of Medical Devices*, 9 (3), 299–311. <https://doi.org/10.1586/erd.12.3>

33. Fimognari, C., Barrajón-Catalán, E., Luceri, C., Turrini, E., Raschi, E., Bigagli, E. (2022). New regulation on medical devices made of substances: Opportunities and challenges for pharmacological and toxicological research. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.1001614>

34. Santus, P., Signorello, J. C., Danzo, F., Lazzaroni, G., Saad, M., Radovanovic, D. (2024). Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties of N-Acetylcysteine: A Fresh Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 13 (14), 4127. <https://doi.org/10.3390/jcm13144127>

35. Pedre, B., Barayeu, U., Ezeriņa, D., Dick, T. P. (2021). The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacology & Therapeutics*, 228, 107916. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>

36. Public data from Article 57 database. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards-post-authorisation/public-data-article-57-database>

37. Rinofast Flu. PJPHARMA. Available at: <https://www.pjpharma.it/en/products/rinofast-flu>

38. Viscoflu linea. pharma-line.it Available at: <https://pharma-line.it/en/prodotto-exp/viscoflu-linea/>

39. Devices/Systems/Procedure packs. EUDAMED. Available at: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/search-device?tradeName=Vagi-C%2%AE&deviceStatusCode=ref-data.device-model-status.on-the-market&submitted=true>

40. Meloni, M., De Servi, B., Carriero, F., Simon O'Brien, E., Houamel, D., Deruelle, P., Castagné, V. (2024). Demonstrating the principal mechanism of action of medical devices intended for vaginal use on reconstructed human vaginal epithelium: the case of two hyaluronic acid-containing devices. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 4. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1445519>

41. Huang, T., Zhang, Y., Zhao, L., Ren, Y., Wang, K., Zhang, N. et al. (2024). Sodium hyaluronate hydrogel for wound healing and human health monitoring based on deep eutectic solvent. *International Journal of Biological Macromolecules*, 257, 128801. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128801>

42. Yasin, A., Ren, Y., Li, J., Sheng, Y., Cao, C., Zhang, K. (2022). Advances in Hyaluronic Acid for Biomedical Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.910290>

43. Vasvani, S., Kulkarni, P., Rawtani, D. (2020). Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 151, 1012–1029. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066>

44. Juncan, A. M., Moisă, D. G., Santini, A., Morgovan, C., Rus, L.-L., Vonica-Țincu, A. L., Loghin, F. (2021). Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*, 26 (15), 4429. <https://doi.org/10.3390/molecules26154429>

45. Tamer, T. M. (2013). Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdisciplinary Toxicology*, 6 (3), 111–125. <https://doi.org/10.2478/intox-2013-0019>

46. Vassallo, V., Di Meo, C., Toro, G., Alfano, A., Iolascon, G., Schiraldi, C. (2023). Hyaluronic Acid-Based Injective Medical Devices: In Vitro Characterization of Novel Formulations Containing Biofermentative Unsulfated Chondroitin or Extractive Sulfated One with Cyclodextrins. *Pharmaceuticals*, 16 (10), 1429. <https://doi.org/10.3390/ph16101429>

47. Gupta, R. C., Lall, R., Srivastava, A., Sinha, A. (2019). Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>

48. Rah, M. J. (2011). A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry – Journal of the American Optometric Association*, 82 (1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2010.08.003>

49. Marchesi, N., Fahmideh, F., Barbieri, A., Racchi, M., Pascale, A., Govoni, S. (2022). Pharmacological Versus Non-Pharmacological and Ancillary Mechanisms in Eye Drops Used in the Treatment of Glaucoma. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.933471>

50. Jasielski, P., Piędel, F., Piwek, M., Rocka, A., Petit, V., Rejdak, K. (2020). Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(10), 3113. <https://doi.org/10.3390/nu12103113>

51. Świątkiewicz, M., Grieb, P. (2022). Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. *Aging and Disease*, 14 (4), 1184–1195. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.0913>

52. Grieb, P. (2015). Citicoline: A Food That May Improve Memory. *Medical Science Review*, 2, 67–72. <https://doi.org/10.12659/msrev.894711>

53. Gandolfi, S., Marchini, G., Caporossi, A., Scuderi, G., Tomasso, L., Brunoro, A. (2020). Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*, 12 (3), 793. <https://doi.org/10.3390/nu12030793>

54. Faiq, M. A., Wollstein, G., Schuman, J. S., Chan, K. C. (2019). Cholinergic nervous system and glauco-

ma: From basic science to clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research*, 72, 100767. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.06.003>

55. Carnevale, C., Manni, G., Roberti, G., Micera, A., Bruno, L., Cacciamani, A. et al. (2019). Human vitreous concentrations of citicoline following topical application of citicoline 2% ophthalmic solution. *PLOS ONE*, 14 (11), e0224982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224982>

56. OMK1 Citicoline Eye Drop. Omikron. Available at: <https://www.citicolineomk1.com/>

57. Gilbert, B., Alves, L. (2003). Synergy in Plant Medicines. *Current Medicinal Chemistry*, 10 (1), 13–20. <https://doi.org/10.2174/0929867033368583>

58. Thomford, N. E., Senthebane, D. A., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A., Dzobo, K. (2018). Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (6), 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>

59. Wanjek, C. (2022). Systems Biology as defined by NIH. NIH Intramural Research Program. Available at: <https://irp.nih.gov/catalyst/19/6/systems-biology-as-defined-by-nih>

60. Giovagnoni, E. (2022). Substance-based medical devices made of natural substances: An opportunity for therapeutic innovation. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.998114>

61. Guarino, G., Della Corte, T., Strollo, F., Gentile, S. (2021). Policaptil Gel Retard in adult subjects with the metabolic syndrome: Efficacy, safety, and tolerability compared to metformin. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15 (3), 901–907. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.032>

62. Mercati, V. (2005). EP1679009A1. Pharmaceutical and dietetic compositions based on vegetable fibres. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP1679009A1/en>

63. Greco, C. M., Garetto, S., Montellier, E., Liu, Y., Chen, S., Baldi, P. et al. (2020). A non-pharmacological therapeutic approach in the gut triggers distal metabolic rewiring capable of ameliorating diet-induced dysfunctions encompassed by metabolic syndrome. *Scientific Reports*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69469-y>

64. Stagi, S., Lapi, E., Seminara, S., Pelosi, P., Del Greco, P., Capirchio, L. et al. (2015). Policaptil Gel Retard® significantly reduces body mass index and hyperinsulinism and may decrease the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents with family history of obesity and T2DM. *Italian Journal of Pediatrics*, 41 (1). <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0109-7>

65. Guarino, G., Strollo, F., Della-Corte, T., Satta, E., Romano, C., Alfarone, C. et al. (2022). Comparison between Policaptil Gel Retard and Metformin by Testing of Temporal Changes in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetology*, 3 (2), 315–327. <https://doi.org/10.3390/diabetology3020022>

66. Marletta, M. (2024). Regulation 2017/745 on medical devices, two major innovations: 1) the physiological action of devices consisting of natural materials such as vegetal matrices; 2) the chemical-physical-mechanical action of devices made of “substances”, which as such are artificial derivatives. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 4. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1389406>

67. Lee, S. (2015). Systems Biology – A Pivotal Research Methodology for Understanding the Mechanisms of Tra-

ditional Medicine. *Journal of Pharmacopuncture*, 18 (3), 11–18. <https://doi.org/10.3831/kpi.2015.18.020>

68. Rai, S., Raj, U., Varadwaj, P. K. (2018). Systems Biology: A Powerful Tool for Drug Development. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18 (20), 1745–1754. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181025113226>

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

70. Aronson, J. K., Heneghan, C., Ferner, R. E. (2019). Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. *Drug Safety*, 43 (2), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00878-3>

71. Gorchakova, N., Harnyk, T., Khudetsky, I., Dmytrenko, A., Beshpalova, O., Biloshytska, O. (2024). Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review). *Fitoterapia*, 2, 5–20. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-5>

72. De Jong, W. H., Carraway, J. W., Geertsma, R. E. (2012). In vivo and in vitro testing for the biological safety evaluation of biomaterials and medical devices. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*, 120–158. <https://doi.org/10.1533/9780857096456.2.120>

73. Kand'árová, H., Pöbiš, P. (2024). The “Big Three” in biocompatibility testing of medical devices: implementation of alternatives to animal experimentation –are we there yet? *Frontiers in Toxicology*, 5. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1337468>

74. ISO 10993-1:2018 (2018). Biological evaluation of medical devices. Part 1: evaluation and testing within a risk management process. Edition 5. Geneva: International Organization for Standardization.

75. Sündermann, J., Bitsch, A., Kellner, R., Doll, T. (2024). Is read-across for chemicals comparable to medical device equivalence and where to use it for conformity assessment? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 149, 105622. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105622>

76. Larionov, V., Golovenko, M., Valivodz, I., Reder, A. (2025). Inhibition of Cytochrome P450 Activities by Propoxazepam: Safety Assessment in Context for Potential Drug Interactions. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 9 (2), 4–11. <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.309378>

77. Skavinska, O. O., Rossokha, Z. I., Podolska, S. V., Ievsieienkova, O. G., Buriak, O. A., Olkhovych, V. P., Gorovenko, N. G. (2024). The role of pharmacogenomic studies in increasing the effectiveness and safety of clinical application of statins. *Clinical and Preventive Medicine*, 5, 109–123. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2024.14>

78. Halkin, O. Iu., Savchenko, A. A., Nikitina, K. I., Duhhan, O. M. (1999). Isolation and characterization of new monoclonal antibodies against human IgE. *Ukrainian Biochemical Journal*, 85 (5), 81–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24479325/>

79. Shevchuk, K., Baranovska, A., Chernetskyi, A., Besarab, A. (2025). Biosafety Aspects of Hybridoma Technology: Nature of Risks and Approaches to their Management. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 9 (2), 29–41. <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.320712>

80. Street, S. M., Christian, W. V. (2024). Taring the scales: Weight-of-evidence framework for biocompatibility

evaluations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 149, 105590. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105590>

81. ISO 10993-5:2009 (2009). Biological evaluation of medical devices. Part 5: tests for in vitro cytotoxicity. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization.

82. ISO 10993-10:2021 (2021). Biological evaluation of medical devices. Part 10: tests for skin sensitization. Edition 4. Geneva: International Organization for Standardization.

83. ISO 10993-4:2017 (2017). Biological evaluation of medical devices. Part 4: selection of tests for interactions with blood. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization.

84. ISO 10993-11:2017 (2017). Biological evaluation of medical devices. Part 11: tests for systemic toxicity. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization.

85. Fomina, N. S., Kovalchuk, V. P., Vovk, I. M., Fomin, O. O., Kovalenko, I. M. (2024). Antimicrobial activity assessment of food preservatives containing organic carboxylic acids. *Clinical and Preventive Medicine*, 5, 80–86. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2024.10>

86. Key learnings from ISO 10993-23:2021: Biological evaluation of medical devices – Tests for irritation. Congenius. 2022. Available at: <https://congenius.ch/biological-evaluation-medical-devices-tests-for-irritation/>

87. Gruber, S., Nickel, A. (2023). Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device. *Frontiers in Medical Technology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529>

88. Stordeur, S., Vinck, I., Neyt, M., Van Brabant, H., Hulstaert, F. (2013). Mise sur le marché européen des dispositifs médicaux innovants à haut risque : l'efficacité clinique et la sécurité sont-elles garanties ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 61 (2), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2012.08.004>

89. Räägel, H., Turley, A., Fish, T., Franson, J., Rollins, T., Campbell, S., Jorgensen, M. R. (2021). Medical Device Industry Approaches for Addressing Sources of Failing Cytotoxicity Scores. *Biomedical Instrumentation & Technology*, 55 (2), 69–84. <https://doi.org/10.2345/0899-8205-55.2.69>

90. Goller, S., Turner, N. J. (2020). The Antimicrobial Effectiveness and Cytotoxicity of the Antibiotic-Loaded Chitosan: ECM Scaffolds. *Applied Sciences*, 10 (10), 3446. <https://doi.org/10.3390/app10103446>

91. Suter, G., Cormier, S., Barron, M. (2017). A weight of evidence framework for environmental assessments: Inferring qualities. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (6), 1038–1044. <https://doi.org/10.1002/ieam.1954>

92. Suter, G., Cormier, S., Barron, M. (2017). A weight of evidence framework for environmental assessments: Inferring quantities. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (6), 1045–1051. <https://doi.org/10.1002/ieam.1953>

93. Pistollato, F., Madia, F., Corvi, R., Munn, S., Grignard, E., Paini, A. et al. (2021). Current EU regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. *Archives of Toxicology*, 95 (6), 1867–1897. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03034-y>

94. Rocca, M., Morford, L. L., Blanset, D. L., Halpern, W. G., Cavagnaro, J., Bowman, C. J. (2018). Applying a weight of evidence approach to the evaluation of developmental toxicity of biopharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 98, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.07.006>

95. Dmytrenko, O., Lutsenko, T., Dmytrenko, A., Bepalova, O. (2024). Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*, 9 (2), 407–425. <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>

96. Dronko, L. M., Lutsenko, T. M., Korotkevych, N. V., Vovk, I. O., Zhukova, D. A., Romaniuk, S. I. et al. (2024). Heparin-binding EGF-like growth factor: mechanisms of biological activity and potential therapeutic applications. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 96 (5), 5–20. <https://doi.org/10.15407/ubj96.05.005>

97. Strickland, J., Haugabrooks, E., Allen, D. G., Ballottin, L. B., Hirabayashi, Y., Kleinstreuer, N. C. et al. (2023). International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies. *Critical Reviews in Toxicology*, 53 (7), 385–411. <https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2240852>

98. Tandy, J., Hanhquynh Le, K., Michael Deane, G., Joseph Burns, S. (2022). Cleanability of Metal Surface Finishes Found in Medical Devices and the Environment of Care. *Biomedical Instrumentation & Technology*, 56 (2), 29–36. <https://doi.org/10.2345/1943-5967-56.2.29>

99. Sussman, E. M., Oktem, B., Isayeva, I. S., Liu, J., Wickramasekara, S., Chandrasekar, V. et al. (2022). Chemical Characterization and Non-targeted Analysis of Medical Device Extracts: A Review of Current Approaches, Gaps, and Emerging Practices. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 8 (3), 939–963. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c01119>

100. ISO 10993-17:2023 (2023). Biological evaluation of medical devices. Part 17: toxicological risk assessment of medical device constituents. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization.

101. Toxicological Risk Assessment of Medical Devices. Available at: <https://www.tuvsud.com/en/industries/healthcare-and-medical-devices/medical-devices-and-ivd/medical-device-testing/toxicological-risk-assessment-of-medical-devices>

102. ISO 10993-18:2020 (2020). Biological evaluation of medical devices. Part 18: chemical characterization of medical device materials within a risk management process. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization.

103. ISO/TS 10993-19:2020 (2020). Biological evaluation of medical devices. Part 19: physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization.

104. Liu, X., Rodeheaver, D. P., White, J. C., Wright, A. M., Walker, L. M., Zhang, F., Shannon, S. (2018). A comparison of in vitro cytotoxicity assays in medical device regulatory studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 97, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.003>

105. McDermott, O., Kearney, B. (2023). The value of using real-world evidence as a source of clinical evidence in the European medical device regulations: a mixed methods study. *Expert Review of Medical Devices*, 21 (1-2), 149–163. <https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2291454>

106. Pane, J., Francisca, R. D. C., Verhamme, K. M. C., Orozco, M., Viroux, H., Rebollo, I., Sturkenboom, M. C. J. M. (2019). EU postmarket surveillance plans for medical devices. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 28 (9), 1155–1165. <https://doi.org/10.1002/pds.4859>
107. Establishing quality specifications for medicines, vaccines and in vitro diagnostics: week of quality 2023 training kit (2024). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/978924009599>
108. Albert, D. E. (2012). Material and chemical characterization for the biological evaluation of medical device biocompatibility. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*. Elsevier eBooks, 65–94. <https://doi.org/10.1533/9780857096456.2.63>
109. Kramer D. B., Tan, Y. T., Sato, C., Kesselheim, A. S. (2014). Ensuring medical device effectiveness and safety: a cross-national comparison of approaches to regulation. *Food and Drug Law Journal*, 69 (1), 1–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772683>
110. Galkin, O. Yu., Lutsenko, T. M., Gorshunov, Yu. V., Motronenko, V. V. (2017). Development of the method for microbiological purity testing of recombinant human interleukin-7-based product. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 89(3), 52–59. <https://doi.org/10.15407/ubj89.03.052>
111. Umamaheswari, D., Muthuraja, R., Kumar, M., Venkateswarlu, B. S. (2021). Standardization of Herbal Drugs – A Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 68 (1). <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v68i01.033>
112. Noviana, E., Indrayanto, G., Rohman, A. (2022). Advances in Fingerprint Analysis for Standardization and Quality Control of Herbal Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.853023>
113. Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.-M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P. et al. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology Advances*, 33 (8), 1582–1614. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>
114. Bagade, S., Patil, D. D., Shirkhedkar, A. (2022). Standardization of herbal bioactives. *Herbal Bioactive-Based Drug Delivery Systems*. Elsevier eBooks, 393–407. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-824385-5.00005-4>
115. Wang, H., Chen, Y., Wang, L., Liu, Q., Yang, S., Wang, C. (2023). Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265178>
116. Barba-Ostria, C., Carrera-Pacheco, S. E., Gonzalez-Pastor, R., Heredia-Moya, J., Mayorga-Ramos, A., Rodriguez-Pólit, C. et al. (2022). Evaluation of Biological Activity of Natural Compounds: Current Trends and Methods. *Molecules*, 27 (14), 4490. <https://doi.org/10.3390/molecules27144490>
117. Govindaraghavan, S., Sucher, N. J. (2015). Quality assessment of medicinal herbs and their extracts: Criteria and prerequisites for consistent safety and efficacy of herbal medicines. *Epilepsy & Behavior*, 52, 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.004>
118. Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 148, 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
119. Ponphaiboon, J., Krongrwa, W., Aung, W. W., Chinatankul, N., Limmatvapirat, S., Limmatvapirat, C. (2023). Advances in Natural Product Extraction Techniques, Electrospun Fiber Fabrication, and the Integration of Experimental Design: A Comprehensive Review. *Molecules*, 28 (13), 5163. <https://doi.org/10.3390/molecules28135163>
120. Khudetsky, I., Antonova-Rafi, J. (2023). Human influence and changes in nature on biological security (overview of the problem). *Fitoterapia*, 2, 26–34. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-2-37>
121. Klein-Junior, L. C., de Souza, M. R., Viaene, J., Bresolin, T. M. B., de Gasper, A. L., Henriques, A. T., Heyden, Y. V. (2021). Quality Control of Herbal Medicines: From Traditional Techniques to State-of-the-art Approaches. *Planta Medica*, 87 (12/13), 964–988. <https://doi.org/10.1055/a-1529-8339>
122. Guidance on standardisation for medical devices (2024). MDCG 2021-5, Rev. 1. Medical Device Coordination Group.
123. Golembiovskaya, O., Dmytrenko, O., Galkin, A. (2024). Design and Development of Novel Herbal Suppository Formulation for Prostatitis Treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 8 (4), 23–38. <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317124>
124. Görög, S. (2018). Critical review of reports on impurity and degradation product profiling in the last decade. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 101, 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.09.012>
125. Singh, G., Lu, D., Liu, C., Hower, D. (2021). Analytical challenges and recent advances in the identification and quantitation of extractables and leachables in pharmaceutical and medical products. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 141, 116286. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116286>
126. Ram, M., Abidin, M. Z., Khan, M. A., Jha, P. (2010). HPTLC Fingerprint Analysis: A Quality Control for Authentication of Herbal Phytochemicals. *High-Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC)*. Springer eBooks, 105–116. https://doi.org/10.1007/978-3-642-14025-9_7
127. Sharma, A., Chauhan, R., Kumar, R., Mankotia, P., Verma, R., Sharma, V. (2021). A rapid and non-destructive ATR-FTIR spectroscopy method supported by chemometrics for discriminating between facial creams and the classification into herbal and non-herbal brands. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 258, 119803. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119803>
128. Muyumba, N. W., Mutombo, S. C., Sheridan, H., Nachtergaeel, A., Duez, P. (2021). Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications. *Talanta Open*, 4, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100070>
129. Indrayanto, G. (2022). The importance of method validation in herbal drug research. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 214, 114735. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114735>
130. Hasija, M., Sheung, A., Rahman, N., Ausar, S. F. (2016). Stressed Stability Techniques for Adjuvant Formulations. *Vaccine Adjuvants*, 227–238. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_16

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.328418

COMBINED METHANOLIC EXTRACTS OF SELECTED MEDICINAL PLANTS IN SOUTHERN PHILIPPINES AS A POTENTIAL THERAPEUTIC TOOL FOR DIABETES AND OBESITY

p. 105–114

Aaron L. Degamon, Master of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5934-9115>

Misshell L. Lavilla, Master of Science in Chemistry, Department of Chemistry, College of Natural Sciences and Mathematics, Mindanao State University-Main Campus, Lanao del Sur, Philippines, 9700

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0247-0949>

Orlie B. Basalo, Master of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7465-2642>

Nesyl Mae O. Butong, Bachelor of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6582-2913>

Danical Necole P. Cabural, Bachelor of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7807-6512>

Maria Angelika M. Villarosa, Bachelor of Science in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4539-8840>

Anelyn P. Bendoy, PhD in Chemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-1138>

Charlie Jr A. Lavilla, PhD in Biomedical Science, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

E-mail: charliejr.lavilla@g.msuiit.edu.ph

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9832-1229>

Type 2 Diabetes (T2D) is a significant public health problem with an increasing number of cases over the years. With this, the search for cheaper and natural alternatives also continues.

Oxidative stress, obesity, and advanced glycation end products (AGEs) formation contribute to T2D pathogenesis.

The aim. This study employs a range of functional assays to assess the antidiabetic, antioxidant, anti-obesity, and antiglycation activities of air-dried leaf methanolic extracts from the combined extract (CoM) of *Clitoria ternatea*, *Ficus septica*, *Heliotropium indicum*, and *Celosia ignea*. Additionally, quantitative screening was conducted to determine the presence of key bioactive secondary metabolites, particularly flavonoids and phenolic compounds.

Materials and methods. Glucose adsorption and glucose diffusion were utilized to measure the antihyperglycemic effects; BSA protein-methylglyoxal and BSA-glucose reactions were used as models for the glycation studies; the pancreatic lipase enzyme inhibition was employed to assess the sample extracts' potential lipid-lowering effects; and quantitative phytochemical screening for total phenolic compounds and total flavonoid contents was conducted for initial characterization of phytoconstituents presents.

Results. This study reported the glucose adsorption capacities of CoM at various concentrations (25, 50, 100 ppm) indicative of its potential antihyperglycemic effects. An in vitro glucose diffusion assay, on the other hand, showed a negative result (1.82 ± 0.06 at 100-ppm) relative to the control. The CoM also exhibited antioxidant capacities via iron-reducing assay and H_2O_2 scavenging activity (57.86 ± 8.28 % at 25-ppm). PPL inhibition was evaluated to indicate potential antiobesity and this study reported that CoM (75-ppm) inhibited 52.13 ± 7.16 % enzyme activity. Antiglycation tests revealed that CoM extracts are potential inhibitors of AGEs formation as it (100-ppm) inhibited 72.23 ± 2.71 % of the glycation (BSA-glucose model) and 55.46 ± 13.43 % (BSA-MGO model). Phytochemical screening results support the presented properties with TPC and TFC of 11.29 ± 2.10 GAE mg/g sample and 5.83 ± 0.03 QE mg/g sample, respectively.

Conclusion. Overall, the combined methanolic plant extracts, CoM, may be utilized as a treatment strategy for oxidative stress-driven metabolic disorders such as diabetes and obesity. While this provides promising results, further investigation must still be done on the bioactive compounds of the sample

Keywords: Type 2 Diabetes, oxidative stress, obesity, AGEs, metabolic disease

References

1. DeFronzo, R. A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58 (4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
2. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
3. Kamalakkannan, N., Prince, P. S. M. (2006). Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 293 (1-2), 211–219. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-9244-1>
4. Kawser Hossain, M., Abdal Dayem, A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar Saha, S. et al. (2016). Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids.

International Journal of Molecular Sciences, 17 (4), 569. <https://doi.org/10.3390/ijms17040569>

5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf Lat accessed: 04.05.2022

6. Saxena, A., Vikram, N. K. (2004). Role of Selected Indian Plants in Management of Type 2 Diabetes: A Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 10 (2), 369–378. <https://doi.org/10.1089/107555304323062365>

7. Efferth, T. (2007). Willmar Schwabe Award 2006: Antiplasmodial and Antitumor Activity of Artemisinin – From Bench to Bedside. *Planta Medica*, 73 (4), 299–309. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967138>

8. Ou, S., Kwok, K., Li, Y., Fu, L. (2001). In Vitro Study of Possible Role of Dietary Fiber in Lowering Postprandial Serum Glucose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (2), 1026–1029. <https://doi.org/10.1021/jf000574n>

9. Adiotomre, J., Eastwood, M., Edwards, C., Brydon, W. (1990). Dietary fiber: in vitro methods that anticipate nutrition and metabolic activity in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52 (1), 128–134. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.1.128>

10. Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 44 (6), 307–315. <https://doi.org/10.5264/eyogakuzashi.44.307>

11. Ruch, R. J., Cheng, S., Klaunig, J. E. (1989). Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10 (6), 1003–1008. <https://doi.org/10.1093/carcin/10.6.1003>

12. Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, H., Kim, J., Jang, D. S., Kim, J. H., Kim, J. S. (2010). Anti-obesity effect of *Morus bombycis* root extract: Anti-lipase activity and lipolytic effect. *Journal of Ethnopharmacology*, 130 (3), 621–624. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.053>

13. Zheng, C.-D., Duan, Y.-Q., Gao, J.-M., Ruan, Z.-G. (2010). Screening for Anti-lipase Properties of 37 Traditional Chinese Medicinal Herbs. *Journal of the Chinese Medical Association*, 73 (6), 319–324. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(10\)70068-x](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(10)70068-x)

14. Miroliaei, M., Khazaei, S., Moshkelgosha, S., Shirvani, M. (2011). Inhibitory effects of Lemon balm (*Melissa officinalis*, L.) extract on the formation of advanced glycation end products. *Food Chemistry*, 129 (2), 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.039>

15. Ni, M., Song, X., Pan, J., Gong, D., Zhang, G. (2021). Vitexin Inhibits Protein Glycation through Structural Protection, Methylglyoxal Trapping, and Alteration of Glycation Site. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69 (8), 2462–2476. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c08052>

16. Folin, O., Ciocalteu, V. (1927). On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 73 (2), 627–650. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)84277-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)84277-6)

17. Sánchez-Rangel, J. C., Benavides, J., Heredia, J. B., Cisneros-Zevallos, L., Jacobo-Velázquez, D. A. (2013). The Folin–Ciocalteu assay revisited: improvement of its specificity for

total phenolic content determination. *Analytical Methods*, 5 (21), 5990. <https://doi.org/10.1039/c3ay41125g>

18. Shraim, A. M., Ahmed, T. A., Rahman, M. M., Hijji, Y. M. (2021). Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation. *LWT*, 150, 111932. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111932>

19. Adiotomre, J., Eastwood, M., Edwards, C., Brydon, W. (1990). Dietary fiber: in vitro methods that anticipate nutrition and metabolic activity in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52 (1), 128–134. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.1.128>

20. Mary Shoba Das, C., Gayathri Devi, S. (2015). In Vitro Glucose Binding Activity of *Terminalia Bellirica*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8 (2), 320–323.

21. Ou, S., Kwok, K., Li, Y., Fu, L. (2001). In Vitro Study of Possible Role of Dietary Fiber in Lowering Postprandial Serum Glucose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (2), 1026–1029. <https://doi.org/10.1021/jf000574n>

22. Poovitha, S., Parani, M. (2016). In vitro and in vivo α -amylase and α -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter melon (*Momordica charantia* L.). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(S1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1085-1>

23. McCord, J. M. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 108 (8), 652–659. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00412-5)

24. Chung, K.-T., Wong, T. Y., Wei, C.-I., Huang, Y.-W., Lin, Y. (1998). Tannins and Human Health: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38 (6), 421–464. <https://doi.org/10.1080/10408699891274273>

25. Bhatti, M. Z., Ali, A., Ahmad, A., Saeed, A., Malik, S. A. (2015). Antioxidant and phytochemical analysis of *Ranunculus arvensis* L. extracts. *BMC Research Notes*, 8 (1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1228-3>

26. Vangoori, Y., Dakshinamoorthi, A., Kavimani, S. (2019). Prominent Pancreatic Lipase Inhibition and Free Radical Scavenging Activity of a *Myristica fragrans* Ethanolic Extract in vitro. Potential Role in Obesity Treatment. *Maedica – A Journal of Clinical Medicine*, 14 (3). <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.3.254>

27. Chaput, J.-P., St-Pierre, S., Tremblay, A. (2007). Currently Available Drugs for the Treatment of Obesity: Sibutramine and Orlistat. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7 (1), 3–10. <https://doi.org/10.2174/138955707779317849>

28. Klunk, W. E., Jacob, R. F., Mason, R. P. (1999). Quantifying Amyloid β -Peptide ($A\beta$) Aggregation Using the Congo Red- $A\beta$ (CR- $A\beta$) Spectrophotometric Assay. *Analytical Biochemistry*, 266 (1), 66–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1998.2933>

29. Lima, M., Baynes, J. W. (2013). Glycation. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Academic Press, 405–411. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-378630-2.00120-1>

30. Jeyaraj, E. J., Lim, Y. Y., Choo, W. S. (2020). Extraction methods of butterfly pea (*Clitoria ternatea*) flower and biological activities of its phytochemicals. *Journal of Food Science and Technology*, 58 (6), 2054–2067. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04745-3>

31. Torres, R. C., Parcon, Ma. R. V., Esmundo, H. J. N., Canillo, D. C. P., Ramil, C. C. (2022). Antioxidant activity and phytochemical constituents of Philippine *Clitoria ternatea* flowers as a potential therapeutic agent against infectious diseases.

Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research, 10 (2). <https://doi.org/10.15739/ibspr.22.003>

32. Fayed, M. A. A. (2021). *Heliotropium*; a genus rich in pyrrolizidine alkaloids: A systematic review following its phytochemistry and pharmacology. *Phytomedicine Plus*, 1 (2), 100036. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100036>

33. Cajuday, L. A., Membreve, D. M. S., Montealegre, M. V., Serrano, J. E., Baldo, D. E. (2020). In Vitro Antidiabetic, Antiobesity and Antioxidant Activities of Selected Endemic Plants from Mount Mayon and Mount Albay, Philippines. *International Journal of Biosciences*, 16 (3), 635–648. <http://dx.doi.org/10.12692/ijb/16.3.635-648>

34. Jayasri, M. A., Gunasekaran, S., Radha, A., Mathew, T. L. (2008). Anti-diabetic effect of *Costus pictus* leaves in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 16 (3), 117–122. <https://doi.org/10.1159/000497662>

35. Ibrahim, S. R. M., Bagalagel, A. A., Diri, R. M., Noor, A. O., Bakhsh, H. T., Mohamed, G. A. (2022). Phytoconstituents and Pharmacological Activities of Indian Camphorweed (*Pluchea indica*): A Multi-Potential Medicinal Plant of Nutritional and Ethnomedicinal Importance. *Molecules*, 27 (8), 2383. <https://doi.org/10.3390/molecules27082383>

36. Chagas, M. do S. S., Behrens, M. D., Moragas-Tellis, C. J., Penedo, G. X. M., Silva, A. R., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F. (2022). Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2022/9966750>

37. Pathak, M. P., Pathak, K., Saikia, R., Gogoi, U., Patowary, P., Chattopadhyay, P., Das, A. (2023). Therapeutic potential of bioactive phytoconstituents found in fruits in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A comprehensive review. *Heliyon*, 9 (4), e15347. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15347>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326767

ВПЛИВ ПРИРОДНИХ ОЛІГОРИБОНУКЛЕОТИДІВ У КОМПЛЕКСАХ З D-МАНІТОЛОМ НА РІСТ ПУХЛИН ТА ЕКСПРЕСІЮ МАРКЕРІВ ІМУННИХ КЛІТИН В МОДЕЛІ МЕЛАНОМИ МИШІ В16 (с. 4–11)

І. М. Прилуцька, З. Ю. Ткачук

Рак залишається однією з провідних причин смертності у світі, причому хронічне запалення відіграє критичну роль у ініціації та прогресуванні пухлин. Природні олігорибонуклеотиди у комплексах з D-манітолом (ОРН-D-М), отримані з дріжджової РНК, демонструють протизапальні та імуномодулюючі ефекти у різних моделях захворювань. Попередні дослідження показали їхню цитотоксичність щодо клітинної лінії меланоми мишею В16 *in vitro*.

Метою цього дослідження було оцінити антитуморні властивості ОРН-D-М у тваринній моделі меланоми В16.

Матеріали та методи. Модель меланоми В16 отримували шляхом трансплантації клітин В16 мишам С57BL/6. ОРН-D-М тваринам вводили у різних дозах за допомогою варіативних шляхів (підшкірно, перорально, внутрішньочеревно) та за профілактичним й терапевтичним режимами введення, а також сумісно при трансплантації пухлинних клітин. Оцінювали динаміку росту пухлин, виживаність, а також експресію генів маркерів імунних клітин у периферичній крові (Cd3, Cd247, Cd4, Cd8, Cd68) методом RT-qPCR.

Результати. Встановлено, що одночасне введення ОРН-D-М із трансплантацією пухлинних клітин призводило до дозозалежного інгібування пухлиноутворення. Однак профілактичне та терапевтичне введення препарату після трансплантації пухлини не продемонструвало значущих ефектів. Крім того, ОРН-D-М не впливав на експресію мРНК маркерів імунних клітин на пізніх стадіях меланоми В16.

Висновок. ОРН-D-М виявляє дозозалежний цитотоксичний ефект при одночасному введенні з пухлинними клітинами, але не ефективний при терапевтичному чи профілактичному режимах. Подальші дослідження повинні зосередитись на оптимізації систем цільової доставки препарату для покращення його стабільності та ефективності в терапії раку

Ключові слова: природні олігорибонуклеотиди, меланома В16, утворення пухлин, цитотоксичність, *in vivo* модель, рак

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.321250

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ СУСПЕНЗІЇ З АДАПАЛЕНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ З УРАХУВАННЯМ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЧИННИКІВ (с. 12–21)

М. В. Буряк, Л. А. Боднар, Н. І. Штучна, С. В. Олійник, К. В. Семченко, Л. І. Вишневська

Мета дослідження – розроблення складу та технології виготовлення суспензії з адапаленом, для застосування у симптоматичному блоці комплексної терапії акне.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були зразки суспензії, до складу яких входили активні фармацевтичні інгредієнти (адапален, кислота гіалуронова, рідкий екстракт алое та цинку оксид), вода очищена.

Із модельними зразками суспензій були проведені дослідження фізико-хімічних властивостей, стабільності, реологічних показників, рН, визначення розміру частинок мікроскопічним методом, ідентифікації та кількісного вмісту адапалену. Також було проведено дослідження щодо визначення ресуспендованості та встановлення швидкості і повноти вивільнення адапалену зі суспензії методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Результати. Визначено, як оптимальний стабілізатор кислоту гіалуронову та методом ресуспендування підібрано його концентрацію, за яких суспензія є стабільною системою. Встановлено, що зразки, до складу яких входять адапален, цинку оксид, рідкий екстракт алое, кислота гіалуронова та вода очищена володіють задовільними фізико-хімічними властивостями.

Проведені реологічні дослідження показали, що завдяки потенціюванню асоціативного загущення було отримано оптимальні реологічні показники суспензії, які впливають як на екструзійні, так і на споживчі властивості розробленої суспензії.

Кількісний вміст адапалену в розробленій суспензії підтверджено методом алкаліметрії. Повноту та швидкість вивільнення адапалену із суспензії підтверджено методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Висновки. Було розроблено екстемпоральну суспензію на основі адапалену, цинку оксиду та рідкого екстракту алое, з додаванням стабілізатора – кислоти гіалуронової. Запропонована суспензія володіє задовільними фізико-хімічними та споживчими властивостями, відповідає вимогам щодо якості встановленим для суспензій

Ключові слова: суспензія, адапален, кислота гіалуронова, алое екстракт рідкий, цинку оксид, склад, технологія виготовлення, акне

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326521

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-АРИЛІДЕН-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛІВ І 6,7-ДИГІДРО-5*H*-[1,3]ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИНІВ (с. 22–28)

О. В. Борисюк, В. І. Жилко, Л. М. Салієва, Н. Ю. Сливка, С. М. Голота, А. М. Грозав, Н. Д. Яковичук, М. В. Вовк

Мета. Представлене дослідження присвячене спрямованому пошуку потенційних біологічно активних сполук серед функціоналізованих імідазо[2,1-*b*]тіазолів та тіазоло[3,2-*a*]піримідинів.

Матеріали та методи. Реакцією препаративно доступних 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону та 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідину із низкою заміщених бензальдегідів у киплячій оцтовій кислоті за присутності безводного натрій ацетату отримано нові 2-арилідензаміщені 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли та 6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини. Їх антимікробну дію вивчали з допомогою мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Для оцінки антиоксидантної активності використовувати експрес-метод інгібування радикалів DPPH.

Результати. Конденсацією 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону та 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідину із низкою ароматичних альдегідів синтезовано малу бібліотеку 2-арилідензаміщених 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів і 6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів. Результати біоскринінгу засвідчили їх помірну протимікробну дію із значеннями МБсК та МФСК 31.25–125 мг/мл. В процесі дослідження антиоксидантної активності встановлено, що отримані речовини здатні поглинати 42.3–94.4 % вільних радикалів. Найвищою антирадикальною дією характеризуються сполуки, що містять у своїй структурі 3-метокси-4-гідрокси- та 2-гідроксифенілметиліденові фрагменти.

Висновки. Виявлено, що конденсація Кневенагеля 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону та 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідину із ароматичними альдегідами є зручним варіантом структурної модифікації положення 2 зазначених гетероциклів. Синтезовані ариліденпохідні характеризуються помірною антимікробною та антиоксидантною активностями

Ключові слова: імідазо[2,1-*b*]тіазоли, тіазоло[3,2-*a*]піримідини, конденсація Кневенагеля, антимікробна активність, антиоксидантна активність, DPPH

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326765

ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ З СИРОВИНИ *PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA* (L.) O. SCHWARZ (*DASIPHORA FRUTICOSA* (L.) RYBD.) (с. 29–37)

Т. З. Костащук, А. Р. Гринчик, Л. М. Гринчик, Thanh Tung Nguyen, Ain Raal, О. М. Кошовий

Pentaphylloides fruticosa (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.) – один з найпоширеніших видів в Європі. Відомо близько 150 сортів *Pentaphylloides fruticosa*, які використовують як декоративну рослину. У деяких сортів *Pentaphylloides fruticosa* у надземній частині виявлено та визначено вміст дубильних речовин, поліфенолів, флавоноїдів, макро- та мікроелементів. Досліджень вмісту і складу ефірної олії не проводилося.

Мета. Метою роботи було вивчення кількісного складу та ідентифікація компонентів ефірної олії із сировини *Pentaphylloides fruticosa* та виявлення особливостей її накопичення.

Матеріали та методи. За допомогою газової хромато-мас-спектрометрії на хроматографі Agilent 6890/5973 GCMS з керуванням мас-спектрометричними детекторами (MSD) Chemstation проаналізовано гідродистиляти, отримані з висушеної сировини (пагони, листя та квітки) *Pentaphylloides fruticosa*, зібраної з різних місць зростання в Івано-Франківській та Вінницькій областях (Україна).

Результати. У досліджуваній сировині було ідентифіковано та кількісно визначено до 91 компоненту ефірної олії. Вміст ефірних олій становив від 0,52 до 3,11 мл/кг залежно від виду сировини. Переважаючими сполуками ефірної олії в сировині *Pentaphylloides fruticosa* були ліналоол, гераніол, (Е)-β-дамасценон, (Е)-геранілацетон, (Е)-β-іонон, L-β-елемен, гермакрен Д, гексагідрофарнезил ацетон, фітол, бензилбензоат. Найбільшу кількість ефіроолійних компонентів виявлено у пагонах з жовтими квітками *Pentaphylloides fruticosa*. В результатах проведеного дослідження виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки (>0,9) між такими парами сполук як: L-carvone та hexahydrofarnesyl acetone, benzyl benzoate та 1,2-diphenoxyethane; L-β-pinene та α-thurolene, L-β-pinene та hexahydrofarnesyl acetone; L-bornyl acetate та L-β-elemene, L-bornyl acetate та benzyl benzoate, L-bornyl та 1,2-biphenoxyethane, D-limonene та eucalyptol, L-β-pinene та L-carvone.

Висновки. У зв'язку з отриманими результатами досліджень та виявленням таких сполук, як ліналоол, гераніол, (Е)-β-дамасценон, (Е)-геранілацетон, (Е)-β-іонон, гермакрен Д, фітол, бензилбензоат доцільним є подальше вивчення виду *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz, його фармакологічної активності та можливостей подальшого застосування в медицині

Ключові слова: *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz, *Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd., ефірна олія, лікарська рослинна сировина, пагони, газова хромато-мас-спектрометрія

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.326977

ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В НІМЕЧЧИНІ: ОСНОВИ ПРАКТИЧНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ТА ОСВІТИ (с. 38–48)

Maryna Podgaina

Мета. Метою дослідження було вивчення процесу розвитку системи оцінки медичних технологій (ОМТ, оцінка технологій охорони здоров'я, ОТОЗ) та її освітньої складової на основі дослідження основних функцій та активностей установ, які відповідають за її функціонування в Німеччині.

Матеріал і методи. Використано офіційні сайти державних та неурядових неприбуткових організацій, державні публікації у спеціалізованих відкритих джерелах. Методи дослідження включають переважно описовий підхід та методи збору даних: спостереження, узагальнення даних, графічні та методи аналізу даних: якісний контент-аналіз.

Результати. Створення системи ОМТ у Німеччині триває з 1994 року. Змінилися державні установи, відповідальні за ОМТ, переформатовано сфери їх відповідальності та контролю. Наведено 5 установ/організацій, які сьогодні забезпечують ефек-

тивне функціонування ОМТ у Німеччині. Представлено базову навчальну програму, яка спрямована на навчання виконавців (осіб, що готують звіти) та осіб, які приймають рішення. Представлено сітку із 7 базових компетенцій в освіті ОМТ у Німеччині. Програма представлена 10 модулями, які автори згрупували в три цикли: фундаментальний (модулі 1–6), методичний (модулі 7–9) і заключний цикл (модуль 10).

Висновки. Для побудови або вдосконалення системи ОМТ слід приділяти увагу періодичності оновлення інформації, що сприятиме точнішій ідентифікації (задоволенню) потреб країни в ОМТ як з точки зору впровадження та забезпечення прикладного функціонування, так і для освітньої складової процесу ОМТ. Постійний перегляд та оцінка потреб/основного обсягу національної ОМТ та зацікавлених сторін. Найкращий спосіб зробити це – вивчити існуючі моделі та механізми ОМТ у країнах із найбільш розвиненими та передовими системами охорони здоров'я

Ключові слова: охорона здоров'я, оцінка в охороні здоров'я, медична технологія (технологія охорони здоров'я), оцінка медичних технологій (ОМТ), навчальний план з ОМТ, відповідальні органи з ОМТ, сітка компетенцій, стейкхолдери ОМТ, цільові групи ОМТ

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327116

СИНТЕЗ НОВИХ 4,4'-(1H-1,2,3-ТРИАЗОЛ)-БІС-(1H-ПІРАЗОЛ-5-ОЛІВ) ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ АГЕНТІВ (с. 49–58)

А. О. Гелеверя, А. П. Семенець, С. М. Коваленко, М. М. Сулейман, І. М. Подольський, Л. О. Перехода

Метою нашої роботи є розробка ефективного синтезу серії нових 4,4'-(1H-1,2,3-тріазол)біс(1H-піразол-5-олів), синтез цільових речовин та молекулярний докінг з фокусом на взаємодію синтезованих сполук з активними центрами відомих цитостатиків, спрямованих на різні стадії онкогенезу.

Матеріали та методи. Структуру та чистоту отриманих речовин підтверджено спектроскопією ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР та РХ/МС. Докінгові дослідження синтезованих речовин проводили за допомогою програми Autodock 4.2.

Результати та обговорення. Ряд нових 4,4'-(1H-1,2,3-тріазол)біс(1H-піразол-5-олів) синтезовано за допомогою тандемної реакції Кневенаселя-Майкла з двох еквівалентів 5-метил-2-феніл-2,4-дигідро-3H-піразол-3-ону з різними 1,2,3-тріазольними альдегідами, каталізованої ацетатом амонію в етанолі з високими виходами. В результаті аналізу масиву докінгових розрахунків та детального аналізу геометричного розташування в активних центрах пухлинних мішеней (C-abl кіназа, дезоксицитидинкіназа (dCK), рецептор CSF1, рецептор EGFRK, рецептор FOLR2) було встановлено, що синтезовані похідні можуть мати протипухлинну дію через механізм інгібування рецептора EGFRK.

Висновки. За даними молекулярного докінгу синтезовані похідні 4,4'-(1H-1,2,3-тріазол-4-іл)метиленабіс(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-ол) можуть чинити протипухлинну дію через механізм інгібування рецепторів EGFRK.

Ключові слова: 1,2,3-тріазол, піразол, синтез, протипухлинна активність, докінгові дослідження

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327605

ПОЛІСАХАРИДНИЙ ПРОФІЛЬ, ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЖОВЧОГІННОГО ФІТОПРЕПАРАТУ «ФІТОЧАЙ САФРОАРТ» (с. 59–68)

Khairulla Olimov, Tanzila Mirrakhimova, Gulrano Akhmadova

Мета. Метою даного дослідження було визначити полісахаридний склад жовчогінного збору «Фіточай Сафроарт», зосередившись на ідентифікації ключових вуглеводних фракцій та їх моносахаридного складу, а також оцінити його гостру токсичність і жовчогінну активність. Це дослідження сприяє розумінню біохімічних і фармакологічних властивостей, що лежать в основі терапевтичних ефектів рослини.

Матеріали та методи. Трав'яний збір піддавали послідовній екстракції з метою виділення з нього полісахаридів, які фракціонували на водорозчинні полісахариди (ВРПС), пектинові речовини (ПР) і геміцелюлози (ГМЦ). Ці фракції аналізували за допомогою паперової хроматографії, газової хроматографії (ГХ) та інфрачервоної (ГЧ) спектроскопії. Для фармакологічної оцінки гостру токсичність оцінювали у мишей за допомогою протоколу введення одноразової дози, а холеретичний ефект вивчали у щурів шляхом вимірювання секреції жовчі протягом 4-годинного періоду після введення 10 % водного розчину.

Результати. Виявлено розчинні в спирті цукри, зокрема сахарозу та фруктозу. ВРПС в основному склалися з глюкози, галактози та арабінози, тоді як ПР і ГМЦ містили рамнозу, арабінозу та ксилозу. ГЧ-спектроскопія підтвердила структурні особливості фракцій. Трав'яний збір класифікували як практично нетоксичний ($\text{LD}_{50} > 4000$ мг/кг). Дослідження *in vivo* показали збільшення секреції жовчі на 27,4 % у щурів, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою, що підтверджує значний жовчогінний ефект.

Висновки. Трав'яний чай «Сафроарт» містить складну суміш полісахаридів з чіткими моносахаридними профілями та демонструє як безпечність, так і жовчогінну ефективність на експериментальних моделях. Ці висновки підтверджують його потенційне використання як природного гепатобіліарного засобу та сприяють фітохімічному та фармакологічному розумінню його терапевтичної дії

Ключові слова: жовчогінний збір, фіточай Сафроарт, ГЧ-спектр, спирторозчинні цукри, гостра токсичність, жовчовидільна дія, ВРПС, ПР, геміцелюлоза, газова хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327879

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ «ГЕЛЬМІНТ АРТ» ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ПРОТИГЕЛЬМІННОЇ АКТИВНОСТІ (с. 69–77)

Shaxlo Yuldasheva, Khakim Tukhtaev

Мета. Дана науково-дослідна робота присвячена розробці оптимального способу отримання протиглистного сухого екстракту «Гельмінт-АРТ» із сировини рослин, що ростуть в Узбекистані: надземної частини полину, насіння гарбуза, квіток пижма, цибулин часнику та вивченню їх гострої токсичності та антигельмінтної активності.

Матеріали та методи. Використовували два різних способи отримання сухого екстракту (СЕ) «Гельмінт-АРТ» з рослинної сировини: надземної частини полину, насіння гарбуза, квіток пижма та цибулин часнику. Перший спосіб: готують екстракт рослинної сировини, а потім готують з них СЕ. Другий спосіб: з кожного обраного об'єкта отримували окремий СЕ і потім змішували в певному співвідношенні. Кількісні показники біологічно активних речовин визначали методом високоефективної рідинної хроматографії. Вивчення антигельмінтної дії СЕ «Гельмінт-АРТ» проводили на експериментальних моделях кишкових паразитозів у мишей: гіменолепідозу (збудник *Hymenolepis papae*) та аспікулярозу (збудник *Aspiculuris tetraptera*).

Результати. Встановлено, що оптимальним є другий спосіб отримання СЕ під назвою «Гельмінт-АРТ».

Визначення «гострої» токсичності показало, що СЕ «Гельмінт-АРТ» у дозі 3000 мг/кг не викликає змін у поведінці тварин та їх загибелі. Протицестодна активність СЕ «Гельмінт-АРТ» становила 74,9 % і була децю вищою (статистично недостовірною) порівняно з препаратом порівняння Фенасал (71,2 %) і достовірно перевищувала таку активність настоїв квіток пижма звичайного (50,2 %) та насіння гарбуза (56,8 %). Протинематодна активність (90,2 %) СЕ «Гельмінт-АРТ» значно перевищувала активність настоїв квіток пижма (68,6 %), насіння гарбуза (76,9 %), Пірантелу (80,1 %).

Висновки. Оптимальний метод технології СЕ «Гельмінт-АРТ» визначено на основі порівняння двох методів. Другий спосіб є оптимальним через економію екстрагентів, високою часткою СЕ, що виділяється, його якісними показниками, вмістом біологічно активної речовини лютеоліну.

Встановлено виражену антигельмінтну дію СЕ «Гельмінт-АРТ» та прийнятну гостру токсичність

Ключові слова: полин гіркий, насіння гарбуза, квіти пижма, часник, сухий екстракт, високоефективна рідинна хроматографія, протинематодна, протицестодна дія

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.327913

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АМІНОКИСЛОТ У MAHONIA AQUIFOLIUM МЕТОДОМ ГХ/МС (с. 78–85)

Є. А. Ластовиченко, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, Л. І. Будняк, В. М. Кішук, О. М. Глущенко, О. Г. Дорошенко

Лікарські рослини є унікальними джерелами цілющих сполук, які використовуються як для профілактики, так і для лікування різноманітних захворювань організму людини. У зв'язку з цим великий інтерес представляє одна з найдавніших родин лікарських рослин – Барбарисові. Рід *Mahonia* є другим за величиною родом у родині *Berberidaceae* і містить майже 70 видів, які використовуються у традиційній медицині. *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. (*M. aquifolium*) – одна з найпоширеніших і культивованих лікарських рослин роду *Mahonia*. У літературі недостатньо відомостей про біологічно активні речовини магонії падуболистої. Дослідження видів роду *Mahonia* переважно були зосереджені на вивченні алкалоїдів, таких як берберин, ятроризин і пальматин, які є основними складовими цих сполук. *Mahonia aquifolium* як недостатньо вивчена рослина є перспективним об'єктом фітохімічних досліджень, в тому числі амінокислотного складу.

Мета. Метою нашого дослідження було виявлення та визначення кількісного вмісту амінокислот методом ГХ/МС у плодах, квітках і листках магонії падуболистої.

Матеріали і методи. Визначення амінокислотного складу *Mahonia aquifolium* проводили хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Результати. Результати дослідження показали, що у сировині *Mahonia aquifolium* переважає вміст зв'язаних над вільними амінокислотами. Зв'язаний L-лейцин був присутній у всіх досліджуваних зразках у найбільшій кількості (30,885 мг/г у квітках; 37,765 мг/г у листках; 29,053 мг/г у плодах). Серед вільних амінокислот домінуючим був L-пролін, вміст якого у квітках (73,304 мг/г) і листках (32,031 мг/г) магонії падуболистої достатньо високий. Крім того, серед вільних амінокислот у плодах досліджуваної рослини виявлено найвищий вміст гліцину (12,212 мг/г).

Висновки. За допомогою методу ГХ/МС визначено амінокислотний склад у листках, квітках та плодах магонії падуболистої. Серед вільних і зв'язаних амінокислот у всіх проаналізованих зразках переважають концентрації L-проліну, L-лейцину та L-аспарагінової кислоти. Ці амінокислоти слід вважати відмінними маркерами для *Mahonia aquifolium*. Дане дослідження сприяє тому, що перспективним є використання цієї рослинної сировини для одержання нових лікарських засобів у майбутньому

Ключові слова: *Mahonia aquifolium*, квітки, листки, плоди, вільні амінокислоти, зв'язані амінокислоти, ГХ/МС

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.328031

ПРОБЛЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ, ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ (с. 86–104)

О. В. Дмитренко, О. І. Голембіовська, В. В. Пашук, С. М. Згонник

Мета: Дослідження науково-технічних підходів до забезпечення біологічної безпеки та класифікації медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, у контексті нових міжнародних стандартів та регуляторних вимог.

Матеріали і методи. Аналіз сучасного нормативного середовища, включаючи Регламент (ЄС) 2017/745, міжнародні стандарти ISO 10993, а також методичні рекомендації Medical Device Coordination Group (MDCG). Досліджено класифікаційні особливості медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, з урахуванням їхнього механізму дії. Проведено огляд підходів до оцінки біосумісності та системного аналізу ризиків із застосуванням концепції «ваги доказів» (Weight of Evidence, WoE).

Результати. Розглянуто ключові відмінності між класифікацією медичних виробів відповідно до Директиви 93/42/ЄЕС та Регламенту (ЄС) 2017/745. Визначено особливості оцінки біосумісності медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, та проблеми стандартизації їхніх фізико-хімічних показників. Наведено приклади розмежування лікарських засобів та медичних виробів на основі їхнього механізму дії. Проаналізовано впровадження сучасних методів оцінки безпечності медичних виробів та їхнього регуляторного статусу.

Висновки. Нові регуляторні вимоги, зокрема положення Регламенту (ЄС) 2017/745, значно впливають на класифікацію та оцінку біологічної безпеки медичних виробів, що містять біологічно активні речовини. Запропоновано адаптацію методів оцінки біосумісності з урахуванням сучасних тенденцій та підходу «ваги доказів». Визначено необхідність оновлення національного нормативного середовища України для гармонізації з європейськими стандартами та впровадження більш чітких методологічних підходів до розмежування лікарських засобів та медичних виробів.

Ключові слова: медичні вироби, біологічно активні речовини, оцінка біосумісності, класифікація медичних виробів, регуляторні вимоги, стандарти ISO 10993, Регламент (ЄС) 2017/745, управління ризиками, методи оцінки безпеки, доклінічні дослідження, гармонізація нормативної бази

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.328418

КОМБІНОВАНІ МЕТАНОЛЬНІ ЕКСТРАКТИ ВИБРАНИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ПІВДЕННИХ ФІЛІПІН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ ТА ОЖИРІННЯ (с. 105–114)

Aaron L. Degamon, Misshell L. Lavilla, Orlie B. Basalo, Nesyl Mae O. Butong, Danica Necole P. Cabural, Maria Angelika M. Villarosa, Anelyn P. Bendoy, Charlie Jr. A. Lavilla

Діабет 2 типу (Д2Т) є серйозною проблемою громадського здоров'я, кількість випадків якої з роками зростає. З огляду на це, продовжується пошук дешевших та натуральних альтернатив для лікування цього захворювання. Окислювальний стрес, ожиріння та утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) сприяють патогенезу Д2Т.

Мета. У цьому дослідженні використовується ряд функціональних аналізів для оцінки антидіабетичної, антиоксидантної, протіожиркової та антиглікаційної активності метанольних екстрактів з висушеного на повітрі листя комбінованого екстракту (CoM) *Clitoria ternatea*, *Ficus septica*, *Heliotropium indicum* та *Celosia ignea*. Крім того, було проведено кількісний скринінг для визначення наявності ключових біоактивних вторинних метаболітів, зокрема флавоноїдів та фенольних сполук.

Матеріали та методи. Для вимірювання антигіперглікемічного ефекту використовували адсорбцію глюкози та дифузії глюкози; реакції BSA білок-метилглюкозаль та BSA-глюкоза використовували як моделі для досліджень глікації; інгібування ферменту панкреатичної ліпази використовували для оцінки потенційного ліпідознижувального ефекту екстрактів зразків; а для початкової характеристики присутніх фітокомпонентів проводили кількісний фітохімічний скринінг на загальний вміст фенольних сполук та загальний вміст флавоноїдів.

Результати. У цьому дослідженні повідомлялося про здатність до адсорбції глюкози CoM при різних концентраціях (25, 50, 100 ppm), що свідчить про його потенційну антигіперглікемічну дію. З іншого боку, в аналізі дифузії глюкози *in vitro* було показано негативний результат ($1,82 \pm 0,06$ при 100 ppm) відносно контролю. CoM також продемонстрував антиоксидантну здатність через аналіз відновлення заліза та активність поглинання H_2O_2 ($57,86 \pm 8,28$ % при 25 ppm). Інгібування PPL було оцінено для позначення потенційної дії проти ожиріння, і в цьому дослідженні повідомлялося, що CoM (75 ppm) пригнічував активність ферментів на $52,13 \pm 7,16$ %. Антиглікаційні тести показали, що екстракти CoM є потенційними інгібіторами утворення AGEs, оскільки він (100 ppm) пригнічував $72,23 \pm 2,71$ % глікації (модель BSA-глюкоза) та $55,46 \pm 13,43$ % (модель BSA-MGO). Результати фітохімічного скринінгу підтверджують представлені властивості з TPC та TFC $11,29 \pm 2,10$ GAE мг/г зразка та $5,83 \pm 0,03$ QE мг/г зразка відповідно.

Висновки. Загалом, комбіновані метанольні рослинні екстракти, CoM, можуть бути використані як стратегія лікування метаболічних розладів, спричинених оксидативним стресом, таких як діабет та ожиріння. Хоча проведені дослідження показали багатообіцяючі результати, необхідні подальші дослідження біоактивних сполук зразків.

Ключові слова: Діабет 2 типу, оксидативний стрес, ожиріння, AGEs, метаболічні захворювання