

УДК 615.246:615.322:616.34-002

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.286>

О. О. ШМАЛЬКО

Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ ОРИГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Метою роботи є створення науково-методичного підходу до розробки складу, технології і стандартизації оригінальних лікарських препаратів для комплексної схеми терапії запальних захворювань кишечника (ЗЗК).

Матеріали та методи. У процесі роботи використали методи аналізу електронних і паперових джерел інформації щодо забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку препаратами для лікування ЗЗК, визначення напрямів і механізмів їхньої дії, можливості використання в терапії захворювань лікарської рослинної сировини із вмістом біологічно активних субстанцій, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу, можливості комбінації їх із синтетичними активними фармацевтичними інгредієнтами з метою підвищення ефективності лікування. Алгоритм методології складається з трьох блоків: інформаційно-пошукового, дослідницького та біологічного. Кожен блок, який закінчується отриманням проміжного результату, забезпечує визначення завдання для наступного етапу дослідження.

Результати дослідження. За даними МОЗ України, кількість пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника в Україні складає приблизно 30 тис. осіб на 100 тис. населення, половина з яких має середній або важкий ступінь ураження. Протягом останніх 5 років спостерігають тенденцію до збільшення кількості тяжких та резистентних до лікування форм хронічних захворювань кишечника запального характеру (одним із найбільш поширених є виразковий коліт), що часто потребують оперативного втручання або спричиняють розвиток ускладнень, що своєю чергою може призводити до інвалідації пацієнтів та, як наслідок, зумовлює значні економічні витрати, пов'язані з доглядом за ними, лікуванням і реабілітацією. Поширеність виразкового коліту (ВК) у популяції становить від 21 до 268 випадків на 100 тис. осіб. Соціальна значущість ВК полягає в тому, що захворюваність переважає серед осіб молодого віку. Так, статистичні дані свідчать, що пік захворюваності на ВК припадає на вік 20-30 років. За відсутності відповідної терапії перебіг ВК є рецидивним та ремітуючим.

Висновки. У результаті докінгу за методом *in silico*, бібліосемантичних, біофармацевтичних досліджень, біологічного, фармакотехнологічного, математичного планування експерименту буде розроблено оригінальні лікарські препарати багатоаспектної дії для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту для дорослих та дітей – екстракт сухий фенхелю звичайного, емульсія фенхелю звичайного, екстракт багатокомпонентний сухий та капсули желатинові тверді з екстрактом багатокомпонентним сухим.

Ключові слова: методологія; запальні захворювання кишечника; лікарська рослинна сировина.

О. О. SHMALKO

Medical Institute of Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

THE METHODOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF ORIGINAL MEDICINES BASED ON THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Aim. To create a scientific and methodical approach to the development of the composition, technology and standardization of original medicines for the complex treatment of inflammatory bowel diseases (IBD).

Materials and methods. In the process of our work, we used the methods of analysis of electronic and paper sources of information on providing the domestic pharmaceutical market with drugs for the treatment of IBD, directions and mechanism of their action, the possibility of using herbal medicines containing BAS that affect various links of the pathogenetic process in the therapy of diseases, the possibility of their combining with synthetic API in order to increase the effectiveness of treatment. The algorithm of the methodology consists of three blocks: information search, research, and biological. Each block, which ends with an intermediate result, obtaining the setting of the task for the next stage of the research.

Results. According to the Ministry of Health of Ukraine, the number of patients with IBD in Ukraine is approximately 30,000 people per 100,000 population, half of them have a moderate or severe degree of damage. Over the past 5 years, there has been a trend towards an increase in the number of severe cases and treatment-resistant forms of chronic intestinal diseases of an inflammatory nature, the most common are Crohn's disease and ulcerative colitis. It often requires surgical intervention or causes the development of complications, which, in turn, can lead to disability of patients and, as a result, causes significant economic

costs associated with their care, treatment and rehabilitation. The prevalence of ulcerative colitis (UC) in the population ranges from 21 to 268 cases per 100,000 people. The social significance of UC lies in the fact that the incidence prevails among young people. Thus, statistical data show that the peak incidence of UC occurs at the age of 20-30 years. In the absence of appropriate therapy, the course of UC is recurrent and remitting.

Conclusions. As a result of docking using *in silico* method, bibliosemantic, biopharmaceutical, biological, pharmacotechnological, mathematical planning of the experiment, original drugs of multifaceted action will be developed for the therapy of non-specific UC in adults and children. They are a dry extract of common fennel, an emulsion of common fennel, a multicomponent dry extract, and hard gelatin capsules with a multicomponent dry extract.

Key words: methodology; inflammatory bowel diseases; medicinal plant raw material.

Постанова проблеми. Зростає значущість хвороб органів травлення (ХОТ) як класу захворювань, що істотно впливають на стан громадського здоров'я. У структурі поширеності захворювань в Україні ці патології перебувають на третьому місці, у структурі смертності – на четвертому. Динаміку епідеміологічної ситуації щодо ХОТ за останні роки зумовлено низкою соціально-економічних чинників, серед яких чимало важать досягнення науки і зміни технологій, нові способи діагностики і лікування захворювань. Виявлення етіологічних факторів багатьох захворювань дозволило застосувати адекватні методи лікування і запобігати смерті від них [1, 2].

За даними МОЗ України, кількість пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) в Україні складає приблизно 30 тис. осіб на 100 тис. населення, половина з яких має середній або важкий ступінь ураження.

Фармакотерапія хвороб ШКТ вимагає мультивекторного підходу, тому цілком виправданим є застосування лікарських засобів (ЛЗ) на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) та вилучених з неї рослинних субстанцій, зокрема в разі таких поширених патологій органів травлення, як гастрит, дуоденіт, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, неінфекційний ентерит, коліт.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Для оптимізації пошуку та аналізу даних наукової літератури використовували дерево рішень з визначення відповідності публікацій заданим критеріям пошуку (рис. 1).

Загалом проведені дослідження засвідчили, що коліт є запальним захворюванням, яке потребує комплексного лікування симптоматичними ЛЗ. На ринку України зареєстровано 138 торгових назв ЛЗ, що їх застосовують у лікуванні колітів. Серед ЛЗ з вірогідною активністю перше місце посідають

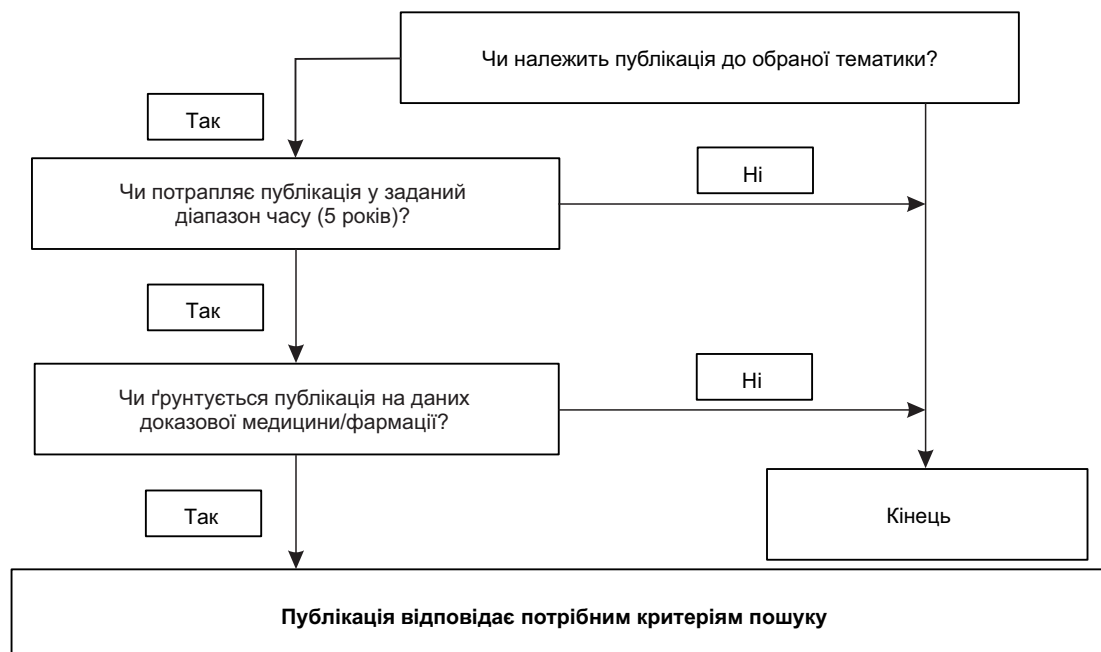


Рис. 1. Дерево рішень з вибору публікацій за обраною тематикою

ЛЗ на основі Silicones, 44 % лікарських форм – це таблетки, і 44 % – виробництва України. Серед ЛЗ з протизапальною дією 63 % зареєстрованих препаратів на основі Mesalazine, що мають різні лікарські форми: 25 % – супозиторії ректальні, по 13 % – гранули і капсули, 6 % – піна ректальна. Препарати цієї групи в Україні не виробляють.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Для розробки лінійки препаратів на основі лікарської рослинної сировини та фітосубстанцій важливим постає пошук перспективних видів ЛРС, які забезпечать лікування ЗЗК, зокрема й хронічного неспецифічного виразкового коліту, і які максимально охоплюють всі ланки патологічного процесу.

Для реалізації цієї мети постала необхідність розробити загальні методологічні підходи до створення комбінованих ЛП на основі ЛРС, їх стандартизації та дослідження, а також концепції комплексного вивчення їхніх раніше не відомих видів біологічної активності.

Формулювання цілей статті. Метою роботи стало створення науково-методичного підходу до розробки складу, технології і стандартизації комбінованих лікарських препаратів (ЛП) для комплексної схеми терапії запальних захворювань кишечника, зокрема й хронічного неспецифічного виразкового коліту (ХНВК) (рис. 2).

Викладення основного матеріалу дослідження. Протягом останніх 5 років є тенденція до збільшення кількості тяжких і резистентних до лікування форм хронічних захворювань кишечника запального характеру, що часто потребують оперативного втручання або спричиняють розвиток ускладнень, що своєю чергою може призводити до інвалідизації пацієнтів та, як наслідок, зумовлює значні економічні витрати, пов'язані з доглядом, лікуванням і реабілітацією [3].

Найбільш поширеними є хвороба Крона та виразковий коліт.

Хронічний неспецифічний виразковий коліт – хронічне запальне захворювання кишечника, яке зазвичай починається в молодому працездатному віці і триває до кінця життя. Останнім часом завдяки успіхам у лікуванні ЗЗК захворюваність і поширеність ВК у Західній Європі та США стабілізувалися, але захворюваність в інших регіонах продовжує зростати [3].

Поширеність ВК у популяції становить від 21 до 268 випадків на 100 тис. осіб. Соціальна значущість ВК полягає в тому, що захворюваність переважає серед осіб молодого віку. Так, статистичні дані свідчать, що пік захворюваності на ВК припадає на вік 20-30 років. За відсутності відповідної терапії перебіг ВК є рецидивним і ремітуючим [4, 5].

У медичній практиці фахівці досить часто звертаються до фітотерапевтичного

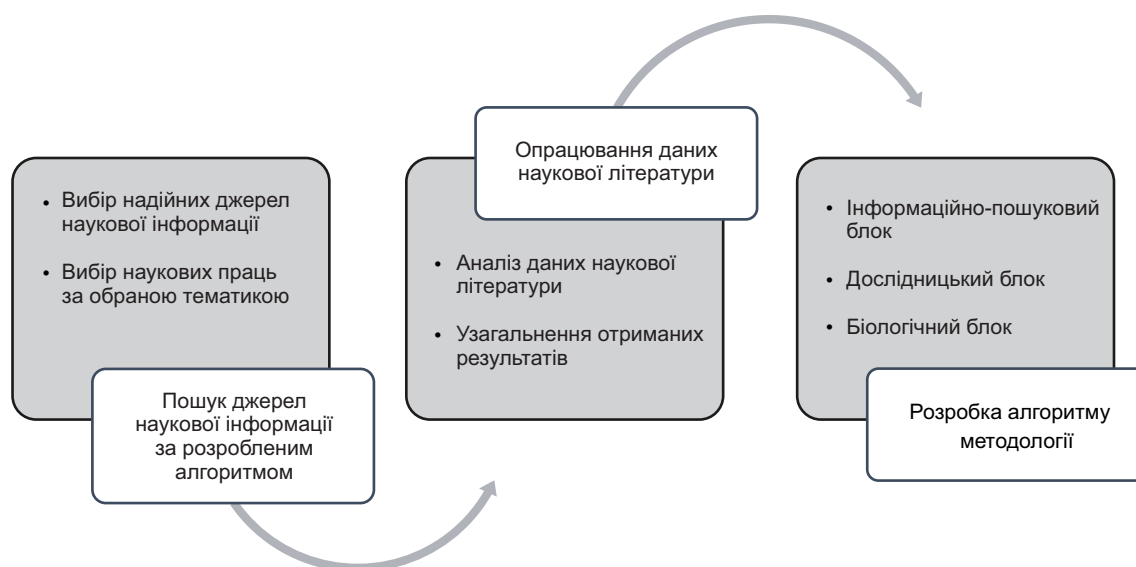


Рис. 2. Методика проведення експерименту з методології розробки оригінальних ЛП на основі ЛРС для лікування ХНВК

методу лікування, призначають лікарські засоби на рослинній основі в комплексній терапії, а також нарізно й саму рослинну сировину. Численними працями науковців доведено ефективність та безпечність ЛЗ рослинного походження, комплекс біологічно активних речовин яких забезпечує полівалентний фармакологічний вплив, що може бути враховано під час лікування не лише основного захворювання, але й супутньої патології.

Досить перспективними є фітопрепарати з погляду екофармації. Усі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) можна об'єднати у дві групи – природного та штучного походження (ксенобіотики). Для метаболізму АФІ природного походження може бути достатньо реакцій лише однієї фази біотрансформації, тоді як у процесах метаболізму штучно синтезованих АФІ задіяні всі фази біотрансформації [6]. На думку авторів [6], доцільно запровадити нову градацію лікарських засобів відповідно до їхнього екофармакологічного профілю. Відомо, що АФІ природного походження, які метаболізуються в повному обсязі до фармакологічно неактивних, а отже, нетоксичних метаболітів, не індукують дисбаланс екосистеми організму (насамперед не впливають на мікробіоту), тому їх можна віднести до екофармакологічних препаратів [6].

Фармакотерапія хвороб ШКТ вимагає мультивекторного підходу, тому цілком виправданим є застосування ЛЗ на основі лікарської рослинної сировини та вилучених з неї рослинних субстанцій, зокрема й у разі таких поширених патологій органів травлення, як гастрит, дуоденіт, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, неінфекційний ентерит, коліт [7, 8].

На підставі аналізу компонентного складу переліку ЛЗ, застосовуваних у терапії захворювань ШКТ, було визначено 48 найменувань різних лікарських рослин.

На підставі аналізу ботанічних родин ЛР визначено, що найбільш поширеними родинами є Айстрові (Asteraceae) – налічує 8 видів ЛР, Розоцвіті (Rosaceae) – 4 представники ЛР, Селерові (Ariaceae), Глухокропиво-ві (Lamiaceae), Подорожникові (Plantaginaceae) – по 3 види ЛР, Березові (Betulaceae) та Бобові (Fabaceae) – по 2 представники ЛР.

Світові науковці провадять дослідження з визначення рослин, використовуваних

для лікування шлунково-кишкових хвороб. Із загальної кількості ЛР (48 видів) було виокремлено 11 видів найуживаніших ЛР.

Згідно з одержаними результатами (рис. 3) групу найбільш вживаних ЛР склали такі представники: ромашка лікарська (11,22 %), м'ята перцева (6,12 %), обліпіха крушиноподібна (5,10 %), звіробій звичайний, крушина ламка, солодка гола, валеріана лікарська, айр болотяний, полин гіркий – по 4,08 %, алое деревоподібне, льон звичайний – по 3,06 % [9-11].

Проте існує низка видів ЛРС, біологічно активні речовини у складі яких володіють необхідними видами фармакологічної дії для лікування колітів, мають достатню сировинну базу, але не є широко використовуваними в розробках лікарських препаратів зазначеного фармакологічного напрямку [12].

З метою розробки лінійки нових оригінальних препаратів з протизапальною активністю для лікування коліту проведено докінг основних діючих речовин ЛРС до біомішеней – ліпооксигенази-5 та циклооксигенази-2 як фундаментальних прозапальних ензимів з використанням методу *in silico*. Для подальших *in vitro* та *in vivo* досліджень та оптимізації складу рослинних лікарських засобів з протизапальною активністю обрано лікарські рослини з найвищим вмістом перспективних (за результатами докінгу) БАР: оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий, вероніка лікарська [8, 13].

З огляду на результати бібліосемантичних досліджень провідних світових науковців перспективними для подальшого використання в розробках нових препаратів є ЛРС, що чинять кровоспинну, анальгезувальну дію – петрушка посівна, вовче тіло болотяне та календула лікарська [13, 14].

У процесі роботи використали методи аналізу електронних і паперових джерел інформації щодо забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку препаратами для лікування ЗЗК, визначення напрямів і механізмів їхньої дії, можливості використання в терапії захворювань ЛРС із вмістом БАС, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу, можливості комбінації їх із синтетичними АФІ з метою підвищення ефективності лікування.

I блок. Інформаційно-пошуковий		
Методи аналізу		
Маркетингові та статистичні методи досліджень електронних і паперових джерел інформації (Державний реєстр ЛЗ, Державний формуляр ЛЗ, довідники ЛЗ України, інструкції для медичного застосування ЛЗ, електронні каталоги, наукові статті електронних каталогів і баз даних)		
Логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу		
I етап	II етап	III етап
Бібліосемантичні дослідження етіології, патогенезу, класифікації та механізмів розвитку ЗЗК, зокрема й хронічного неспецифічного виразкового коліту, сучасні принципи терапії	Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів, які можна розглянути як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом препарату, що його планують до розробки	Аналіз інформаційних джерел щодо лікарських засобів з комплексною протизапальною, регенерувальною, вітрогінною, кровоспинною, анальгезувальною діями; розроблення критеріїв відбору речовин серед ЛРС, фітосубстанцій, протизапальних засобів
Мета:		
I етап	II етап	III етап
Виявлення сучасних пріоритетних підходів до лікування ЗЗК, використання ЛРС та фітосубстанцій для розробки лікарських препаратів	Оцінювання ступеня заповнення і привабливості ринку для нових лікарських препаратів, обрання стратегії їх створення та складання проекту характеристик для нових оригінальних лікарських засобів	Розроблення критеріїв відбору лікарської рослинної сировини, що містить БАР, які діють на патогенетичні ланки захворювання. Можливість використання комбінованих ЛП з різними механізмами дії
Результат I блоку		
Розв'язання питання розробки, вибору об'єкта дослідження; стратегії розробки; формування характеристик лікарських засобів, що їх планують до розробки		
II блок. Дослідницький		
Розробка субстанцій та лікарських форм багатоаспектної дії для комплексної терапії колітів		
I етап	II етап	III етап
Дослідження ЛРС, що містить БАС запрограмованої дії. Вибір адекватної сфери застосування лікарських форм	Дослідження властивостей та механізмів дії фітосубстанцій, їх біофармацевтичне оцінювання	Фармацевтична розробка субстанцій рослинного походження та лікарських препаратів. Комплексне оцінювання якості розроблених препаратів
Мета:		
I етап	II етап	III етап
Вибір лікарської форми. Вивчення фітосубстанцій, створення на їх основі лінійки препаратів, призначених для комплексної терапії ЗЗК	Обґрунтування вибору АФІ та способу введення до складу обраних лікарських форм	Розроблення оптимального складу, технології та пакування лінійки лікарських форм для лікування ЗЗК
Стандартизація		
екстракту сухого фенхелю звичайного, емульсії фенхелю звичайного, екстракту багатокомпонентного сухого та капсул желатинових твердих з екстрактом багатокомпонентним сухим		
Методи досліджень		
Фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біологічні та статистичні		
Результат II блоку		
Розробка складу, технології, визначення показників якості, стабільності та термінів придатності екстракту сухого фенхелю звичайного, емульсії фенхелю звичайного, екстракту багатокомпонентного сухого та капсул желатинових твердих з екстрактом багатокомпонентним сухим – створення нормативної документації (технологічних інструкцій, проектів методик контролю якості (МКЯ), проектів технологічних регламентів)		
III блок Біологічний		
Мета:		
Доклінічні дослідження розроблених лікарських засобів		
Токсикологічна характеристика	Специфічна активність	Мікробіологічна чистота ЛЗ
Гостра та хронічна токсичність екстракту сухого фенхелю звичайного, емульсії фенхелю звичайного, екстракту багатокомпонентного сухого та капсул желатинових твердих з екстрактом багатокомпонентним сухим	Протизапальна, регенерувальна, вітрогінна, кровоспинна, анальгезувальна	Визначення показників мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ
Результат III блоку		
Розробка лінійки лікарських засобів з визначеною фармакологічною активністю та відсутністю гострої, хронічної токсичності, місцево-подразнювальної та сенсibiliзувальної дії		

Рис. 3. Алгоритм методологічного підходу до розроблення оригінальних лікарських препаратів багатоаспектної дії на основі лікарської рослинної сировини для терапії запальних захворювань кишечника

Алгоритм методології складається з трьох блоків: інформаційно-пошукового, дослідницького та біологічного [15].

Кожний блок, який закінчується отриманням проміжного результату, забезпечує постанову завдання для наступного етапу дослідження (рис. 3).

Перший етап методології фармацевтичної розробки – інформаційно-пошуковий, метою якого є виявлення потреби у створенні ліків для комплексної терапії запальних захворювань кишечника, формулювання основних принципів їх розроблення.

З метою визначення доцільності розробки ЛП насамперед необхідно вивчити потребу в ньому практичної медицини і вітчизняного фармацевтичного ринку. Для цього потрібно виконати маркетингові дослідження, проаналізувати насиченість вітчизняного ринку різними групами препаратів, що забезпечують етіопатогенетичне лікування колітів, визначити наявні аналоги препаратів, запланованих до створення.

Отримані результати дають змогу оцінити ступінь наповненості та привабливості ринку для нових ліків, вибрати стратегію їх розроблення і скласти проєкт характеристик для нових лікарських препаратів.

Для досягнення зазначеної мети використано системний і структурно-логічний аналіз, порівняльний аналіз та графічні методи узагальнення даних.

З метою маркетингового обґрунтування розробки лінійки нових оригінальних ЛЗ для лікування гострих і хронічних колітів було проаналізовано ринок ЛЗ, застосовуваних у комплексному лікуванні такого захворювання і для усунення окремих симптомів інших захворювань кишечника [16].

На першому етапі маркетингових досліджень проаналізовано Державний реєстр лікарських засобів України станом на 01.02.2021 року. Загалом в обраних групах зареєстровано 138 торгових найменувань ЛЗ. Із них 93 чинять спазмолітичну, знеболювальну дію, впливають на усунення метеоризму (вітрогінна дія); 22 препарати виявляють протизапальну дію, а поодинокі препарати нормалізують мікрофлору, чинять регенерувальну, репаративну дію. ЛЗ для лікування симптомів колітів належать до певних груп за АТС-класифікацією із класу А –

«Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм». З огляду на результати класифікації за лікарськими формами найбільшу частку становлять препарати у вигляді таблеток – 82 %, серед країн-виробників лідером є Україна – 55 % [16, 17].

Усі препарати підгрупи А03 виявляють спазмолітичну дію, більшість – вітрогінну, тому в подальшому доцільно об'єднати їх в одну групу.

У групі А07Е «Протизапальні засоби, що застосовують у разі захворювань кишечника» зареєстровано 31 торгове найменування, серед них 21 препарат використовуваний як протизапальний, решта 10 нормалізують мікрофлору кишечника і відновлюють слизову оболонку. У цій групі відсутні препарати виробників вітчизняного виробництва – виробники ЄС (94 %) і 1 препарат надходить з Індії (6 %). До групи А16А «Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси» віднесено здебільшого препарати рослинного походження, серед яких квітки ромашки, супліддя вільхи, Гастрофіт тощо. Проведений окремий аналіз зареєстрованих ЛЗ на основі рослинної сировини свідчить, що на ринку України зареєстровано лише 9 торгових назв препаратів на основі лікарської рослинної сировини, що складає 5 % від усіх зареєстрованих лікарських засобів, застосовуваних для лікування колітів [17].

Водночас аналіз фармакотерапевтичної дії зареєстрованих препаратів доводить, що найбільш комплексний ефект мають саме фітопрепарати.

В аспекті дослідження затребуваності лінійки розроблюваних оригінальних фітопрепаратів комплексної дії було виявлено низку фармакотерапевтичних переваг.

Препарати, що поєднують вітрогінну, протизапальну та регенерувальну дії на основі лікарської сировини, пропонують уперше, отже, вони є новими та оригінальними. Завдяки рослинному складу розроблені препарати проти синтетичних аналогів матимуть меншу токсичність; їх можуть використовувати різні вікові групи хворих; вони не мають викликати небажаного розростання тканин слизової оболонки; мають забезпечити зручне та тривале застосування без звикання за рахунок

різноманітності лікарських форм для лікування хронічного неспецифічного виразкового коліту. У комбінованій терапії дозволять підвищувати ефективність і забезпечити безпечність дії на організм. Прогнозований економічний ефект буде досягнуто за рахунок значно нижчої ціни, якщо порівнювати із зарубіжними аналогами (а надто препаратів із протизапальною дією).

Висновки та перспективи подальших досліджень. У результаті докінгу за методом *in silico*, бібліосемантичних, біофармацевтичних досліджень, біологічного, фармакотехнологічного, математичного планування експерименту буде розроблено оригінальні лікарські препарати багатоаспектної дії для терапії хронічного неспецифічного

виразкового коліту для дорослих та дітей – екстракт сухий фенхелю звичайного, емульсія фенхелю звичайного, екстракт багатокомпонентний сухий та капсули желатинові тверді з екстрактом багатокомпонентним сухим.

Запропонований методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити лінійку оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини, стабільних під час зберігання, безпечних, з вираженою специфічною активністю для тривалого застосування в схемі комплексної терапії запальних захворювань кишечника, зокрема і хронічного неспецифічного виразкового коліту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Рингач Н. О., Керецман А. О. Хвороби органів травлення: історичні паралелі змін класифікації та епідеміологічної ситуації. *Семейная медицина*. 2015. № 4 (60). С. 137–141.
2. Лисюк Ю. С., Когут Л. М., Романчук Д. Л., Войтович О. В. Псевдомембранозний коліт – практичні аспекти діагностики і лікування (короткий огляд літератури). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017. № 4. С. 96–101.
3. Самборський О. С., Слободянюк М. М., Євтушенко О. М. Обґрунтування методологічного підходу до визначення сили ринкових позицій лікарських засобів на прикладі противиразкових препаратів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 4. С. 60–71.
4. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis / J. D. Feuerstein et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, № 5. P. 1450–1461.
5. Фадєєнко Г. Д., Соломенцева Т. А. Лікування виразкового коліту: фокус на прихильність до терапії. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 5 (115). С. 38–44.
6. Котвіцька А. А., Цубанова Н. А., Кононенко Н. М., Просяник Л. Ф. Екофармація – новий міждисциплінарний напрямок. Методологія. Перспективи розвитку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 1. С. 3–11.
7. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93–101.
8. Vyshnevskaya L., Severina H. I., Prokopenko Y., Shmalko A. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69, No. 3. P. 733–744.
9. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 674–682.
10. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview / E. Pagano et al. *Phytotherapy Research*. 2014. Vol. 28, No. 7. P. 949–955. DOI: 10.1002/ptr.5084.
11. Urolithiasis: Phytotherapy as an adjunct therapy / Aggarwal A. et al. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2014. Vol. 53. P. 103–111.
12. Филиппук О. М., Вишневіська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91.
13. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. 2-ге вид., переробл. і доповн. Київ : МОРІОН, 2010. 1632 с.
14. Зуйкіна С. С., Вишневіська Л. И. Исследование аминокислотного состава семян петрушки посевной. *Наука и инновации. Республика Таджикистан*. 2019. № 4. С. 72–78.
15. Крищисин А. П., Камінський Д. В., Лесик Р. Б. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи та методологія *drug design*) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, вип. 1 (49). С. 49–58.

16. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
17. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of introduction of a new herbal medicine for the treatment of inflammatory bowel diseases into the pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, No. 11. P. 5431–5437.

References

1. Rynhach, N. O., Keretsman, A. O. (2015). *Semeynaya medytsyna*, 4 (60), 137–141.
2. Lysiuk, Y. S., Kohut, L. M., Romanchak, D. L., Voitovych, O. V. (2017). *Shpytal'na khirurgiia. Zhurnal imeni L. Y. Koval'chuka*, 4, 96–101.
3. Sambors'kyi, O. S., Slobodianiuk, M. M., Yevtushenko, O. M. (2020). *Sotsial'na farmatsiia v okhoroni zdorov'ia*, 6 (4), 60–71.
4. Feuerstein, J. D., Isaacs, K. L., Schneider, Y. et al. (2020). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 158 (5), 1450–1461.
5. Fadiieienko, H. D., Solomentseva, T. A. (2020). *Suchasna gastroenterolohiya*, 5 (115), 38–44.
6. Kotvitska, A. A., Tsubanova, N. A., Kononenko, N. M., Prosiyanik, L. F. (2018). *Sotsial'na farmatsiia v okhoroni zdorov'ia*, 4 (1), 3–11.
7. Shul'ha, L. I., Bezkrovna, K. S., Beztsenna, T. S. (2018). *Farmatsevychnyi chasopys*, 1, 93–101.
8. Vyshnevskaya, L., Severina, H. I., Prokopenko, Y., Shmalko, A. (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*, 69 (3), 733–744.
9. Shul'ha, L. I., Bezkrovna, K. S., Peresad'ko, I. H., Beztsenna, T. S. (2018). *Zb. nauk. prats. spivrobit. NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 30, 674–682.
10. Pagano, E., Laudato, M., Griffo, M., Capasso, R. (2014). Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytotherapy Research*, 28 (7), 949–955. doi: 10.1002/ptr.5084.
11. Aggarwal, A., Singla, S. K., Tandon, C. (2014). Urolithiasis: Phytotherapy as an adjunct therapy. *Indian Journal of Experimental Biology*, 53, 103–111.
12. Fylypiuk, O. M., Vyshnevskaya, L. I. (2022). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 4, 84–91.
13. Chernykh, V. P. (Ed.). (2010). *Farmatsevychna entsyklopediia*. 2nd ed. Kyiv: MORION, 1632.
14. Zuikina, S. S., Vyshnevskaya, L. Y. (2019). *Nauka i innovatsyi*, 4, 72–78.
15. Kryshchysyn, A. P., Kamins'kyi, D. V., Lesyk, R. B. (2015). *Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevychnoyi khimiyi*, 13 (1 (49)), 49–58.
16. Compendium. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/>.
17. Shmalko, O. O., Pestun, I. V., Vyshnevskaya, L. I. (2020). Marketing substantiation of introduction of a new herbal medicine for the treatment of inflammatory bowel diseases into the pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.*, 13 (11), 5431–5437.

Відомості про авторів:

Шмалько О. О., доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили (<https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>).
E-mail: shmalko.a@gmail.com

Information about authors:

Shmalko O. O., associate professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of *Petro Mohyla* Black Sea National University (<https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>).
E-mail: shmalko.a@gmail.com

Надійшла до редакції 23.04.2023 р.