

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КРЕМУ НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ
КРОПИВИ ГЛУХОЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Олександра СОРОКІНА

Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувачка кафедри заводської технології ліків,
д.фарм.н., професорка Олена РУБАН

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена розробленню складу крему ранозагоювальної дії екстемпорального виготовлення. У роботі теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано технологічні прийоми виготовлення лікарського засобу ранозагоювальної дії з екстрактом кропиви білої у лікарській формі крему. У роботі досліджено історію використання кропиви білої в різних культурах, проаналізовано сучасні клінічні дослідження, що включали використання цієї рослини для лікування різних захворювань. Також наведено результати деяких технологічних досліджень сировини кропиви білої. Отримані результати дозволяють зробити висновки про можливість використання кропиви білої як безпечного та ефективного засобу лікування різних захворювань.

Робота викладена на 61 с., складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел із 60 джерел, 12 табл., 8 рис.

Ключові слова: кропива біла, крем ранозагоювальної дії, фармакотехнологічні дослідження, фармакологічні властивості, біологічно активні речовини.

ANNOTATION

The thesis is devoted to the development of the composition of extemporaneous wound-healing cream. The work theoretically and experimentally justified the composition and worked out the technological methods of manufacturing a wound-healing drug with white nettle extract in the medicinal form of a cream. The paper examines the history of the use of white nettle in various cultures, analyzes modern clinical studies that included the use of this plant for the treatment of various diseases. The results of some technological studies of raw materials of white nettle are also given. The obtained results allow us to draw conclusions about the possibility of using white nettle as a safe and effective means of treatment for various diseases.

The thesis is written on 61 pages, consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of used sources with 60 sources, 12 tables, 8 figures.

Keywords: white nettle, wound-healing cream, pharmacotechnological research, pharmacological properties, biologically active substances.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ГЛУХОЇ КРОПИВИ. АНАЛІЗ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ГЛУХОЇ КРОПИВИ У ТРАДИЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ РІЗНИХ КРАЇН ТА ЇЇ АКТИВНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСНОВНИХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН.....	9
1.1 Загальна характеристика та розповсюдження глухої кропиви.....	9
1.2 Аналіз вмісту біологічно активних речовин у сировині глухої кропиви	15
1.3 Аналіз активності сировини кропиви глухої залежно від основних діючих речовин	24
Висновки до розділу 1.....	35
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
2.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів ранозагоювальної дії та препаратів з кропивою білою.....	37
2.2 Об'єкти дослідження.....	44
2.3 Методи дослідження.....	45
Висновки до розділу 2.....	49
Розділ 3. РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ З СУБСТАНЦІЄЮ ГЛУХОЇ КРОПИВИ.....	50
3.1 Фізичні та фармакотехнологічні дослідження висушеної сировини кропиви глухої.....	50
3.2 Отримання екстракту рідкого з сировини кропиви білої.....	53
3.3 Розроблення складу та реологічні дослідження крему ранозагоювальної дії.....	54
3.4 Технологічний процес виробництва крему із екстракту кропиви глухої.....	56
Висновки до розділу 3.....	59
ВИСНОВКИ.....	60

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	62
ДОДАТКИ.....	69

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	–	активна форма кисню
БАР	–	біологічно активні речовини
ВГС	–	вірус гепатита С
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДФУ	–	Державна Фармакопея України 2 вид.
ЄФ	–	Європейська Фармакопея
ЛЗ	–	лікарські засоби
ЛП	–	лікарські препарати
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
ЛФ	–	лікарська форма
МІК	–	мінімально інгібуюча концентрація
МКХ	–	міжнародний класифікатор хвороб
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
НФаУ	–	Національний фармацевтичний університет
ТШХ	–	тонкошарова хроматографія
ЦОГ	–	циклооксигеназа
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ДРРН	–	1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозил
ІСАМ-1	–	глікопротеїн міжклітинної адгезії-1

ВСТУП

Актуальність теми. Розширення асортименту лікарських засобів вітчизняного виробництва має велику актуальність у сучасних умовах. Це дозволить зменшити залежність вітчизняної медицини від імпорتنих препаратів і забезпечити стійкий доступ до необхідних ліків. Окрім того, розширення асортименту сприятиме підвищенню якості лікарської допомоги та зростанню конкурентоспроможності української фармацевтичної промисловості на світовому ринку. Позитивним наслідком розробки нових вітчизняних лікарських засобів є підвищення доступності лікування для населення та зниженню його вартості.

Метою нашої роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і опрацювання деяких технологічних прийомів лікарського засобу (ЛЗ) ранозагоювальної дії з екстрактом рідким глухої кропиви у формі крему.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо перспективи використання кропиви білої у фармації, вмісту біологічно активних речовин (БАР) у рослинній сировини кропиви білої та її використання в офіциналній та народній медицині;
- здійснити маркетинговий аналіз асортименту препаратів ранозагоювальної дії на фармацевтичному ринку України;
- отримати екстракт рідкий з лікарської рослинної сировини глухої кропиви;
- розробити композицію крему ранозагоювальної дії на основі результатів комплексних бібліосемантичних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень.

Об'єкти досліджень – наукова література за темою досліджень; лікарська рослинна сировина кропиви білої; екстрагент (вода очищена); екстракт рідкий, модельні зразки крему.

Предмет досліджень – науково обґрунтований склад крему ранозагоювальної дії та його фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень створено модельні зразки нового лікарського засобу у формі крему ранозагоювальної дії.

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 61 сторінках. Робота ілюстрована 12 таблицями і 8 рисунками. Список літератури містить 60 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

1.1 Загальна характеристика та розповсюдження глухої кропиви (*Lamium album*)

Кропива глуха (*L. album*) - це багаторічна трав'яниста рослина, що належить до родини красивоцвітих (*Urticaceae*). У сімействі *Lamiaceae* рід *Lamium* є трав'янистим і має однорічні та багаторічні форми, що включають близько 40 видів. Добре вивчені види роду: *L. album* L., *L. purpureum* L. і *L. maculatum*. Народна назва «мертва кропива» пов'язана з зовнішньою схожістю пекучої кропиви, яка не має трихом, які можуть виділяти токсичні сполуки. Вона є поширеною у природних та антропогенно змінених умовах багатьох регіонів світу. Хоча її батьківщиною вважається Європа, кропиви глуху було ввезено в Північну Америку, Австралію та інші регіони як ареалізовану рослину. Ця рослина зазвичай зростає на вологих ґрунтах у лісах, луках, уздовж доріг, на полях та у садах. Вона може рости на різних типах ґрунтів, включаючи піщані, глинисті та супіщані. Кропива глуха володіє високою життєздатністю і може бути знайдена в різних умовах, від сухих до вологих, від сонячних до тіньових. З давніх часів ця рослина була наділена відроджувальними, цілющими і кулінарними достоїнствами. У минулому в традиційній і народній медицині кропиви білу використовували головним чином за її протизапальну, в'язучу та антисептичну дію [1, 2].

Стебло кропиви глухої (*Lamium album*) є прямовисним, гіллястим, багаторічним, зазвичай висотою від 20 до 60 см, але може досягати і більших розмірів. Воно має чотиригранну форму та може бути легко ущільненим, особливо у верхній частині. Легка ущільненість стебла є однією з основних ознак відмінності кропиви глухої від інших видів кропиви, яка має більш округлу форму стебла. Стебло може бути дещо волосистим, особливо на верхівці та вздовж вузлів. Вузли на стеблі мають тенденцію бути звичайними, тобто розташованими один над

іншим на тій же стороні стебла, але іноді вони можуть бути розташовані через один. Листові пластинки прикріплені до стебла через довгі, тонкі, відносно короткі черешки (рис. 1.1) [3-5].



Рис. 1.1. а) листя та квіти кропиви глухої; б) а – *L. album*, б – квітка, с – приквіток, d – віночок, е – плід, f – пророслий плід

На верхній частині стебла ростуть суцвіття, які складаються з кількох квіткових пар, розташованих у пазухах чотирикутних, вузьких, зубчастих чи листо-подібних приквіток. У квіткових кільцях росте 6-8 квіток, розташованих у пазурах гострих лінійних приквіток, неправильної, дволопатевої форми, білих, волохатих, на стеблах у вузлах верхніх листків утворюються кільця. Віночок брудно-жовтувато-білий (довжиною до 20 мм), верхня губна пелюстка довга, серцевидно-загнута, з довшими війчастими війками, набагато більшими за середню пелюстку нижньої губи. Верхня губна пелюстка віночка шоломоподібна, а нижня - трьохлопатева. Чашечка дзвоникovidна, з п'ятьма довгими зубцями. Є 4 тичинки, пильовики тичинок чорно-фіолетові. Пестик із чотирьохчастковим верхнім зав'язником, уздовж стовпчика і з двороздільною приймкою [6, 7].

Адаксіальна та абаксіальна поверхні обох губ віночка вкриті різними типами трихом. Довгі одношарові 1–4 клітинні незалозисті трихоми щільно покривають верхній край абаксіальної поверхні верхньої губи, але менш щільні на інших фрагментах поверхні. Між незалозистими трихомами є значно менші залозисті трихоми та сосочки. Нижня губа покрита подібними видами трихом. У середині трубки віночка є незалозисті та залозисті трихоми. Незалозисті трихоми довгі, одноклітинні, сплюснені та загострені. Вони утворюють специфічне кільце, розташоване над яєчником і нектарником у нижній частині трубки. Усі залозисті трихоми, присутні на пелюстках, мають коротку черешку. Пелюсткові трихоми на пелюстках віночка мають базальну клітину, 1-клітинну ніжку та 4–8-клітинну головку (рис. 1.2) [8].

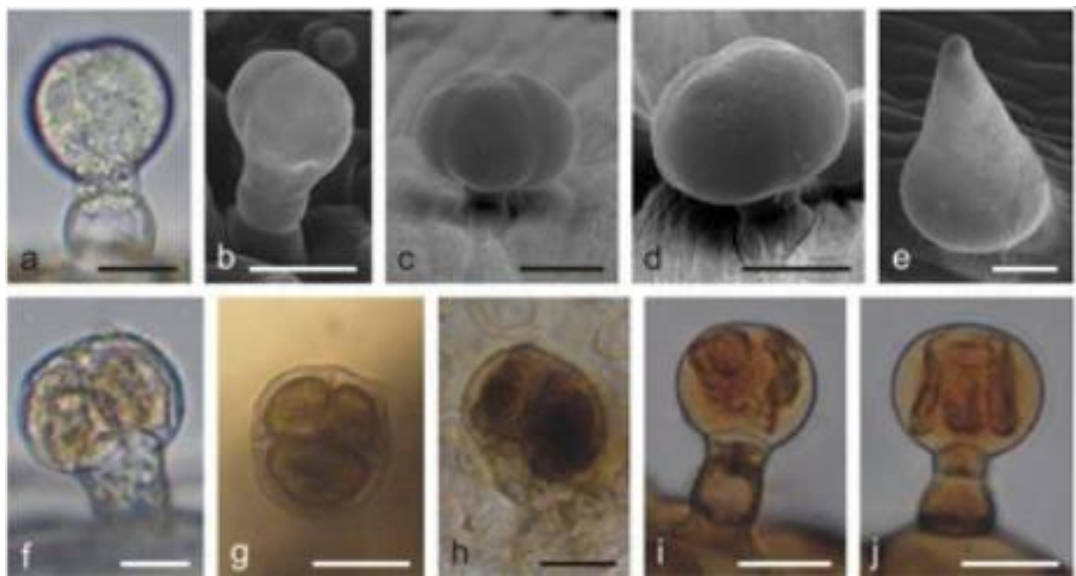


Рис. 1.2. Типи трихом і сосочків квіток *L. album*. а – контрольні зображення трихом без фарбування, b–e – SEM зображення трихом, f – головчатий трихом із двоклітинною головою та жовтим вмістом у клітинах головки, g, h – фенольні сполуки, забарвлені в чорний колір у головках трихом після нанесення заліза трихлориду, g - головчатий трихом з 3-клітинною голівкою, h - пельтатний трихом, і, j - коричневий колір дубильних речовин у трихомах, забарвлених біхроматом калію.

Листя кропиви глухої (*Lamium album*) є супротивними, серцеподібною або яйцеподібною форми, з відносно довгим черешком. Вони можуть бути до 6 см у довжину і 4 см у ширину. Край листка зазвичай зубчастий або нерівний, що робить його вигляд бархатистим. Текстура листка м'яка, на дотик воно може бути трохи вологим. Верхній бік листка зазвичай темно-зелений, а нижній - світліший, часто з блідими жилками. Листя може бути трохи волосистим на верхній стороні, особливо вздовж жилок, а на нижній стороні - волоски можуть бути більш видимими. Листя кропиви глухої може мати легкий запах, але не такий сильний, як у справжньої кропиви. Листя кропиви глухої мають особливість - вони можуть виділяти сік, який викликає почервоніння та свербіж на шкірі. Анатомічна будова листя, квіток і стебла *L. album* характеризується багатоклітинними та одноклітинними волосками. Деякі з них жорсткі з потовщеними стінками, інші мають базальну клітину зі значно потовщеними стінками і тонкостінну в дистальній частині, навколо таких волосків розташовується основа епідермальної розетки, що складається з 8-10 клітин. Нанесення на мікропрепарат реактивів Stahland Trim-Hill (у хлоралгідраті) призводить до утворення кристалічних сферичних утворень з іридоїдами, які проглядаються через верхній шар епідермісу. По краю листкової пластинки розташовані прості тонкостінні двоклітинні волоски з потовщенням на стику клітин і кутовою кінцевою клітиною. Залозисті трихоми на епідермісі *L. album* бувають двох типів: залозисті волоски з одноклітинною ніжкою та 8-12 клітинною голівкою; а також з одноклітинною ніжкою та дво-, чотириклітинною голівкою. Нижній епідерміс сильно звивистий і має більше опушення і більше продихів. Для аноцитозного типу продихів властива поздовжня складчастість кутикули вздовж жилки (рис. 1.3) [7, 9, 10].



Рис. 1.3. Анатомічна будова листя *L. album*: 1 – прості волоски з бородавчастою поверхнею, 2 – залозисті волоски.

Кропива глуха є важливою рослиною в багатьох культурах через свої корисні властивості. Вона багата на вітаміни та мінерали, такі як вітамін С, залізо, кальцій та інші. У давнину кропиву білу вважали засобом, що підвищує настрій і бадьорість. Вона мала репутацію рослини що здатна проганяти меланхолію, підбадьорювати та покращувати життєвий дух. *L. album* також використовувалася як альтернативне харчування переважно протягом певних десятиліть голодування в різних країнах Європи, Китаю та Японії. Молоді пагони, листя і квіти цієї рослини їстівні, їх можна вживати в сирому або вареному вигляді. Сьогодні споживання білої кропиви асоціюється в першу чергу з користю для здоров'я та використовується для приготування чаю та харчових добавок. Наприклад, у деяких кулінарних рецептах вона використовується для приготування кількох страв, включаючи омлети, рагу та печення, а також як специфічний інгредієнт місцевих страв у Середземномор'ї та прилеглих районах. Кропива також є основним компонентом відомих вегетаріанських страв, таких як «Фрітата з кропиви», «Салат з фетою та кавуном з кропиви» та «Суп з кропиви». Зокрема, стверджується, що споживання харчових добавок, збагачених екстрактами *L. album*, детоксифікує організм, запобігає порушенням менструального циклу, абдомінальним запаленням

і захворюванням опорно-рухового апарату, а також покращує жировий обмін [11-13].

Кропива глуха (*Lamium album*) має довгу історію використання в народній медицині різних країн. Вона використовується як джерело вітамінів, мінералів та біологічно активних речовин.

Українська народна медицина використовує кропиву глуху як засіб для підвищення апетиту, поліпшення травлення та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вона також використовується для зміцнення волосся та нігтів. Крім того, сухоцвіти застосовуються при запаленнях шкіри, захворюваннях ШКТ та сечовивідних шляхів і благотворно впливають на весь організм, сприяючи виведенню шкідливих продуктів обміну речовин. Польська народна медицина використовує кропиву глуху для лікування застудних захворювань, алергій, захворювань сечового міхура та нирок. Вона також вважається ефективною при лікуванні ревматизму та артриту. Німецька народна медицина використовує кропиву глуху як засіб для зниження високого кров'яного тиску, поліпшення кровообігу та підвищення імунітету. Вона також використовується для лікування захворювань ШКТ [14].

У Північній Америці деякі американські індіанці використовують кропиву глуху для лікування ревматичних захворювань, а також як діуретик і засіб для полегшення кашлю та застуди. Кропива глуха також може використовуватися для поліпшення апетиту та як вітамінна добавка. У Індії її використовують для лікування захворювань сечового міхура та нирок, а також як засіб для полегшення кашлю та лікування застудних захворювань. У Китаї кропива глуха використовується для зниження високого кров'яного тиску та поліпшення кровообігу [15].

Кропива глуха може бути корисною у сільському господарстві як багаторічний бур'ян, а також мати деякі корисні властивості для деяких культур. Дослідження показали, що вона може мати відлякувальний вплив на деяких шкідників

Загальні фенольні сполуки	FeCl ₃	чорний, коричневий	+	+	н/в	+	+
	Толуїдиновий синій О	зелений або синій	+	+	+	+	+
Таніни	Біхромат калію	коричневий	+	+	н/в	+	-
	Толуїдиновий синій О	темно-синій	+	+	+	+	+
Фенольні кислоти	Автофлуоресценція УФ	світло-синій	+	+	-	+	+
Флавоноїди	AlCl ₃ під УФ	жовтий	+	+	+	+	+
Пектини	Толуїдиновий синій О	фіолетовий	+	+	+	+	-

+ наявний, — відсутній, н/в не визначений

У *L. album* міститься широкий спектр компонентів, включаючи флавоноїди та фенольні кислоти, жирні кислоти, іридоїди, тритерпени, сапоніни, полісахариди, ефірні олії, дубильні речовини, фітоекдистероїди та слиз. Біологічні ефекти деяких із цих біологічно активних речовин представлені нижче та підсумовані на рис. 1.4 [17].

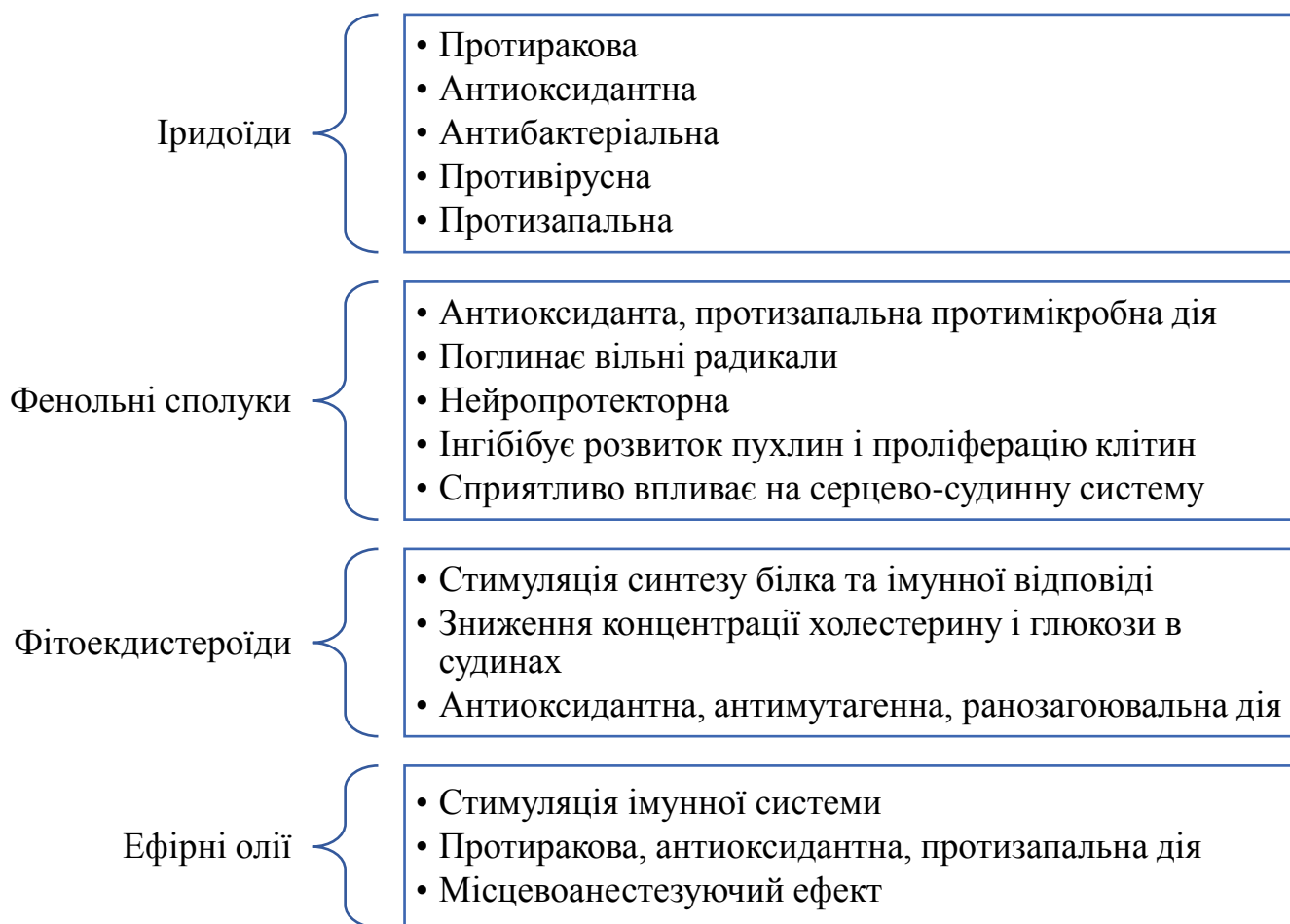


Рис. 1.4. Хімічні сполуки *Lamium album* та їх біологічна дія

Іридоїди

Іридоїди утворюють велику групу природних монотерпенів і є найпомітнішими сполуками у видах *Lamium*. Зазвичай вони присутні у вигляді глікозидів. *In vitro*, *in vivo* та клінічні дослідження продемонстрували широкий спектр біологічної активності рослин, багатих іридоїдами. Вони включають антиартритну, протизапальну, антибактеріальну, протипухлинну, антиоксидантну, противірусну, імуномодулювальну, ранозагоювальну та нейропротекторну дії. Одне з досліджень фітохімічних властивостей *L. album* виявило основний іридоїдний глікозид, для якого було запропоновано назву ламіридозид (ламалбід) (рис. 1.5 а1). Пізніше в болгарській популяції *L. album* були ідентифіковані ламіол (рис. 1.5 б),

каріоптозид (рис. 1.5 а2), метиловий ефір шанжизиду (рис. 1.5 а3) і барлерін (рис. 1.5 а4), тоді як у датській популяції альбозид А і альбозид В і було виділено два нових ізомери ламіридозину А (рис. 1.5 в) і В (рис. 1.5 г) з противірусною активністю. Секоіридоїдні глюкозиди альбозиди А і В є єдиними прикладами секоіридоїдів, про які повідомляється в рослині, що належить до роду *Lamium*. Альбозид А має структуру типу сверозиду, тоді як альбозид В є секоіридоїдним глюкозидом типу аморронізиду [18-20].

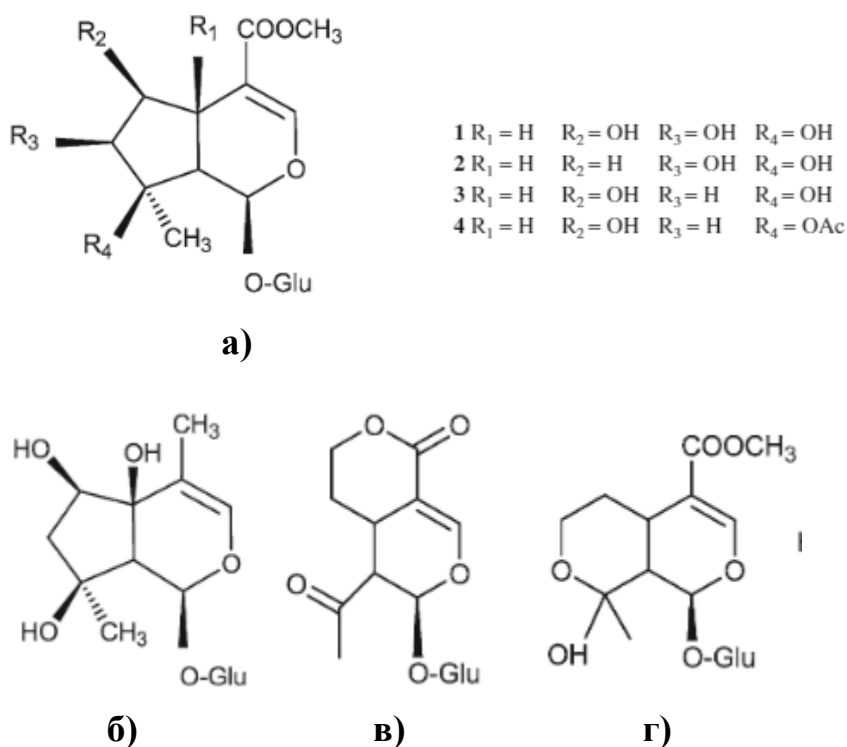
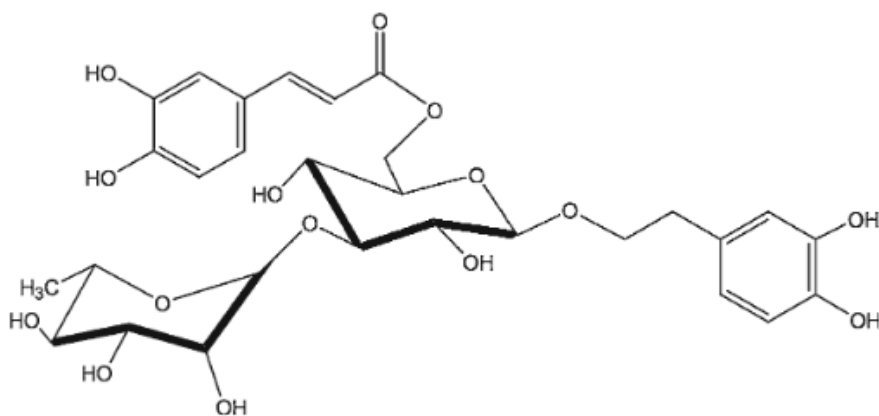


Рис. 1.5. Іридоїди з *Lamium album* L. а) 1 – ламіридозид, 2 – каріоптозид, 3 – метиловий ефір шанжизиду, 4 – барлерін; б) ламіол; в) ламіридозин А; г) ламіридозин В.

Іридоїди також відомі як цінні таксономічні маркери для роду *Lamium*. У видів *Lamium album*, *Lamium amplexicaule*, *Lamium garganicum*, *Lamium maculatum* і *Lamium purpureum* було виявлено іридоїди з 11- COOCH_3 , такі як ламалбід, метиловий ефір шанжизиду та барлерін. Деякі іридоїди є специфічними



б)

Рис 1.6. Фенілетаноїдні глікозиди *Lamium album* L. а) 1 – вербаскозид, 2 – ламалбозид; б) ізовербаскозид

Згідно дослідження Перейра та ін., у надземних частинах рослини *L. album* два фенілпропаноїдні глікозиди, вербаскозид та ізовербаскозид, можуть становити 55 % від загальної кількості виміряних фенольних сполук [21].

Uwineza та ін. досліджували вміст поліфенолів використанням екологічно чистої сучасної техніки екстракції, що дозволило отримати чисті фракції, зібрані при різних температурах. У дослідженні використовувався метанол, який зазвичай використовується для екстракції, і високий тиск (250 бар). Випробування антиоксидантної активності дозволило перевірити відмінності між фракціями, отриманими при різних температурах. Загальний вміст фенолів екстрактів, отриманих із сухих квіток кропиви глухої за допомогою SC-CO₂ з метанолом як співрозчинником, визначали кількісно за допомогою спектрофотометричного методу з реактивом Фоліна–Чокальтеу як найбільш часто використовуваного методу для оцінки загального вмісту фенолів. Результати виражали в мг еквіваленту галлової кислоти (GAE)/г екстракту, які представлені в табл. 1.2 [24].

Таблиця 1.2

Сумарний вміст фенолів у квітах кропиви глухої в екстрактах, отриманих різними варіантами екстракції

Умови екстрагування	Загальний вміст фенолів (мг GAE/г екстракту)
40 °C	234.17 ± 2.48
50 °C	650.17 ± 3.86
60 °C	418.50 ± 2.92

Як показано в табл. 1.2, результати варіювалися від 234,17 до 650,17 мг GAE/г екстракту для досліджуваних умов, що представляє варіацію приблизно в три рази. Екстракт при 50 °C показав найвищий загальний вміст фенолів 650,17 мг GAE/г екстракту, потім 60 °C, який показав 418,50 мг GAE/г екстракту, і 40 °C показав найнижче значення 234,17 мг GAE/г екстракту. Усі досліджувані умови показали значну кількість загальних фенолів, і вони значно відрізнялися, як і очікувалося, через вплив температури на щільність і селективність розчинника під час SC-CO₂. Однак можна припустити, що ефект деградації між 50 °C і 60 °C при 250 бар під час процесу екстракції, що спричинив зниження загального вмісту фенолів.

Фітоекдистероїди

Фітоекдистероїди — аналоги гормонів комах, які синтезуються в рослинах для захисту від комах-фітофагів. Ці сполуки імітують гормони, які беруть участь у процесі линьки у членистоногих. Дослідження рослинних фітоекдистероїдів у надземній частині *L. album* виявили чотири екдистероїди: абутастерон, інокостерон, поліподін В і птеростерон. Встановлено вищий рівень екдистероїдів у молодому листі та верхівці пагона порівняно зі зрілим стеблом. В останніх концентрація цих метаболітів була значно нижчою. Це може бути пов'язано з тим фактом, що більш молоді вегетативні органи рослин більш вразливі до атак комах. Фітоекдистероїди демонструють широкий спектр корисних фармакологічних ефектів на хребетних. Ці сполуки стимулюють синтез білка та імунну відповідь, знижують концентрацію холестерину та глюкози в кровеносних судинах, мають

антимутагенну, антиоксидантну та ранозагоювальну дію. Рослинні екстракти, що містять екдистероїди, входять до більш ніж 140 харчових добавок [25, 26].

Терпени

З глухої кропиви було виділено гемітерпеновий глюкозид геміальбозид (Рис 1.а). Тритерпени урсолова кислота (Рис 1.б) і β -амірин (Рис 1.в) були знайдені в метанольному, етилацетатному та гептановому екстрактах квітів *L. album*. Зокрема, гептановий екстракт містив велику кількість цих метаболітів. Wojciak-Kosior та ін. порівняли класичні методи, такі як мацерація, Сокслет і екстракція з рефлюксом із сучасними методами ультразвукової екстракції, екстракції за допомогою мікрохвиль і прискореної екстракції розчинником за їх ефективністю екстракції олеанолової та урсолової кислот із квіток *L. album*. Ці автори виявили, що найвища концентрація урсолової кислоти ($111,2 \pm 1,7$ lg/g) була отримана екстракцією за допомогою мікрохвиль в закритій системі протягом 10 хв і 100 % потужності генератора. Олеанолова кислота ($22,2 \pm 0,4$ $111,2 \pm 1,7$ lg/g) була краще екстрагована при більш м'яких умовах при 30 % потужності генератора протягом 30 хв [27, 28].

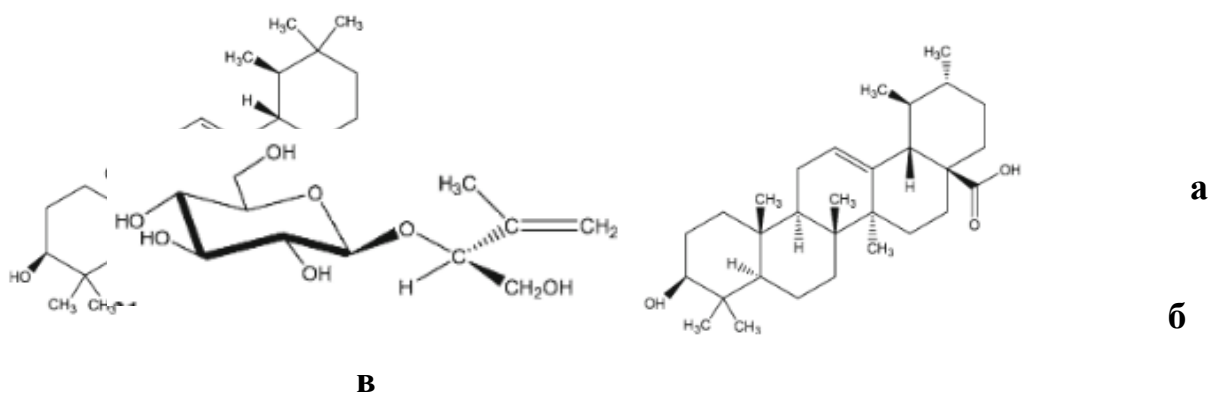


Рис. 1.7. а) геміальбозид; б) урсолова кислота в) β -амірин

Ефірні олії

Хоча відомо, що рослини з сімейства *Lamiaceae* містять велику кількість ефірних олій, вміст цих сполук у видах з роду *Lamium*, що належать до підродини

Lamioideae, відносно низький. Вихід ефірних олій, отриманих зі свіжих квітів рослин *Lamium*, коливається від 0,01 до 0,31 %. У порівняльному дослідженні чотирьох видів *Lamium* з Болгарії ефірні олії, отримані з квіток *L. album*, *L. purpureum*, *L. garganicum* і *L. maculatum*, зібраних із дев'яти популяцій, були проаналізовані за допомогою ГХ/МС. Було виявлено подібність летких профілів усіх зразків. Спостерігалися якісні та кількісні відмінності в складі олії рослин, зібраних з різних місць. Усі досліджувані зразки містили значну кількість вуглеводнів з карбонатами від C12 до C31 переважно з прямими ланцюгами та повністю насиченими. Незвичайно високі концентрації терпеноїду сквалену були встановлені у всіх проаналізованих рослинах. Сквален є квітковим атрактантом для комах-запилювачів і репелентом проти мурах і має значну біологічну активність як бактерицидний, протипухлинний та імуностимулювальний засіб (Dutton et al. 2002). Методи мікророзмноження дозволяють розмножувати рослини в умовах *in vitro* з наступною адаптацією *ex vitro*, і цей підхід широко застосовується для виробництва цінних речовин [29-31].

У дослідженні, проведеному Dimitrova et al., було проаналізовано вміст ефірної олії в екстрактах листя рослин, вирощених *in situ*, *in vitro* та *ex vitro*. Всього виявлено 130 метаболітів з найбільшою часткою вуглеводнів (C8—C27) і терпенів. Рослини, вирощені *in situ*, містили 45 вуглеводнів. Після культивування *in vitro* вміст цих сполук знизився приблизно вдвічі, досягнувши 24 і 19 після адаптації *ex vitro*. Під час культивування *in vitro* терпеновий склад також змінився. Основними сесквітерпенами, виявленими в рослинах, вирощених *in situ*, були гермакрен D (6,9 %) і b-каріофілен E (1,1 %). У рослинах *in vitro* та *ex vitro* спостерігалось дуже високе накопичення цих сполук — гермакрен D досягав 44,1 та 46,7 % відповідно, а частка b-каріофілену E становила 13,0 та 6,5 % відповідно (неопубліковані дані). Кілька біологічних дій, таких як протизапальна, антибіотична, антиоксидантна, протипухлинна та місцева анестезія, приписують b-каріофілену. Було висловлено припущення, що гермакрен D може мати стримуючий

ефект проти травоядних тварин, і повідомлялося про його інсектицидну дію проти комарів, а також репелентну дію проти кліщів [32-34].

1.3 Аналіз активності сировини кропиви глухої залежно від основних діючих речовин

Кропива глуха широко використовується в народній медицині. В наукових дослідженнях вивчається біологічна активність екстрактів *L. album* та їхні основні фармакологічні властивості, зокрема противірусні, протимікробні, антиоксидантні, цитопротекторні, протипухлинні та протизапальні дії.

Противірусна активність

В останні роки ведеться інтенсивний пошук натуральних препаратів, придатних для лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС). В усьому світі ВГС викликає проблеми з печінкою, такі як цироз і рак. Сучасне лікування ВГС базується на терапії на основі інтерферону, яка, однак, виявляється ефективною для майже половини пацієнтів, інфікованих ВГС. Ефективність цієї терапії залежить від генотипу штаму і часто супроводжується такими несприятливими побічними ефектами, як депресія, психози та надзвичайна втома. Водний екстракт *L. album*, компонент комерційного препарату, продемонстрував активність проти проникнення ВГС на 50 % інгібування порівняно з негативним контролем проти інфекції псевдочастинками ВГС у концентрації 100 мкг/мл. Обробка метанольного екстракту з квітів *L. album* призвела до виділення ламалбїду як основного компонента, який, однак, був неактивним проти ВГС. Навпаки, ламіридозини А/В були виявлені як основні складові в екстракті комерційного водного зразка *L. album*. Ці іридоїдні агліконові епімери продемонстрували значне пригнічення проникнення HCV із значенням IC₅₀ 2,31 мкМ і вони були нецитотоксичними для клітин Hep G2 2.2.15 у концентрації 50 мкг/мл. Ламіридозини А/В не були знайдені в метанольному екстракті *L. album*. Вважається, що різниця між

метанольними та водними екстрактами пов'язана з наявністю глікозидної частини, яка піддається ферментативному гідролізу епімерів агліконів (ламіридозинів А/В) природними ферментами в рослинній матриці під час процесу мацерації/екстракції за допомогою вода як розчинник. Метанол, з іншого боку, інактивував асоційовані гідролітичні ферменти в рослинній матриці, в результаті чого зберігалася недоторканість молекули ламалбїду. Додаткові тести для визначення специфічності дії ламіридозинів А/В на ВГС показали, що епімерна суміш є радше селективним противірусним засобом проти ВГС, ніж універсальним інгібітором проникнення вірусу [34, 35].

Віруси простого герпесу типу 1 і типу 2 є іншими широко поширеними патогенами людини, проти яких доступні ліцензовані протигерпетичні препарати, але їх постійне застосування призводить до розвитку резистентних штамів. З іншого боку, виявлено, що сполуки природного походження, які характеризуються більш складною хімічною структурою, затримують появу стійкості до штаму та мають нижчу цитотоксичність. Противірусна активність екстрактів хлороформу з рослин *L. album*, розмножених *in situ* та ш, була продемонстрована значним інгібуванням реплікації HSV-1 та HSV-2 у клітинах бичачої нирки Мадіна-Дарбі зі значеннями IC_{50} 668 та 552 $\mu\text{g/ml}$, відповідно, без явної цитотоксичності. При застосуванні екстрактів хлороформу в максимально допустимих концентраціях (1,2 і 1 mg/ml відповідно) реплікація вірусу пригнічувалася більш ніж на 90 %. Це демонструє, що *L. album* може бути перспективним джерелом природних противірусних речовин з потенційним використанням у медицині. Проте необхідні подальші дослідження метаболічного профілю *in situ* та *in vitro* культивованих рослин *L. album* та ідентифікація активних речовин в екстрактах, які сприяють такій активності [36, 37].

Фітохімічне дослідження водного екстракту квітучих верхівок *Lamium album* дозволило ідентифікувати противірусні іридоїдні ізомери ламіридозинів А і В. Було виявлено, що ці сполуки значно пригнічують проникнення вірусу

гепатиту С (IC_{50} 2,31 мкМ) *in vitro*. Дослідження 14 аналогів іридоїдів показали, що в той час як вихідні іридоїдні глікозиди не демонстрували активності проти проникнення ВГС, аглікони метилового ефіру шанжизиду, логаніну, логанової кислоти, геніпозиду, вербеналіну, євростозиду та пікрозиду II продемонстрували значну активність проти проникнення гепатиту С та проти інфекцій [34].

Антимікробна активність

Через небажані побічні ефекти антибіотиків і зростаючу резистентність, яку патогенні мікроорганізми розвивають проти цих агентів, останнім часом увагу приділяють рослинним екстрактам і нешкідливим біологічно активним сполукам. Протимікробні препарати на основі трав мають величезний терапевтичний потенціал. Вони ефективні в лікуванні інфекційних захворювань і в пом'якшенні багатьох побічних ефектів, які часто пов'язані з синтетичними протимікробними препаратами. Було показано, що етаноловий екстракт кореневища *L. album* має антимікробну дію проти *Bacillus cereus* і *Staphylococcus aureus*. Нещодавно було проведено більш детальний аналіз антимікробної активності 18 різних екстрактів рослин *in situ* та *in vitro* *L. album*. Екстракти були отримані з використанням чотирьох різних розчинників (метанол, етанол, вода та хлороформ). Усі використані екстракти продемонстрували антибактеріальну дію на досліджувані штами бактерій (*Bacillus subtilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus hauseri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) з МІК у межах від 10 до 0,313 мг/мл. Виявилося, що грампозитивні бактерії більш чутливі, ніж грамнегативні. Екстракти листя метанолу та етанолу з *L. album*, вирощеного *in vitro*, володіли ширшим спектром антибактеріальної активності, ніж екстракти, отримані з рослин *in situ*. Найнижча МІК щодо *E. faecalis*, *S. aureus*, *P. hauseri* та *P. aeruginosa* була досягнута екстрактами хлороформу з рослин *in situ* [38, 39].

Також було досліджено антибактеріальні властивості ліпофільних, фенольних комплексів і сухого екстракту та седативну дію сухого екстракту, отриманого з трави кропиви білої білої. Встановлено, що сухий екстракт кропиви білої виявляє слабку, а комплекси, екстраговані хлороформом і етилацетатом, – сильну антибактеріальну дію щодо *S. aureus*. Для *P. aeruginosa* найбільшу активність виявляє фенольний комплекс, для *C. albicans* – ліпофільний комплекс трави *L. album*. Сухий екстракт трави глухої кропиви білої проявляє психоседативні властивості в дозі 100 мг/кг, а в дозі 10 мг/кг — антигіпоксичну дію. Досліджувані комплекси є перспективними мішенями для подальшого вивчення фармакологічних механізмів антибіотичної, депресивної та церебропротекторної дії [40].

У дослідженні Терзіч та ін. вивчали антибіоплівкову активність етанолового, ацетонового та етилацетатного екстракту *Lamium album*, яку оцінювали проти дев'яти клінічних штамів із мазків з ран людини та двох контрольних штамів. Екстракти *L. album* виявляли значну антибіоплівкову активність, вони пригнічували прикріплення клітин і подальше утворення біоплівки. Активність була залежною від дози та штамів, що було підтверджено флуоресцентною мікроскопією. Вплив на зрілі біоплівки був меншим. Крім того, результати показали зниження аутоагрегації бактерій у присутності екстрактів і відсутність зниження рухливості. Також проводили фітохімічний аналіз та ідентифікацію функціональних груп за допомогою інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є. Результати, отримані в цьому дослідженні, свідчать про перспективність подальших досліджень цього виду рослин [41].

Антиоксидантна активність

Вільні радикали кисню беруть участь у патофізіології багатьох захворювань, включаючи запалення та рак. Антиоксидантна та вільно-радикальна активність лікарських рослин в основному пояснюється вмістом у них фенолів, таких як флавоноїди та фенілпропаноїди. Про можливу кореляцію між ефективністю антиоксидантів і фенольним складом екстракту *L. album* повідомили Trouillas та

ін. Антиоксидантні тести проводилися на основі активності поглинання синтетичного стабільного вільного радикала 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH) і двох кисневих радикалів, які природним чином виробляються в клітинах - супероксидних радикалів і гідроксильних радикалів, які при підвищені рівні токсичні для клітини. Водна фракція водно-спиртового екстракту *L. album* виявила слабку антиоксидантну активність порівняно з еталонними молекулами, такими як вітамін Е та кверцетин. Однак серед усіх досліджених водних фракцій 16 лікарських рослин екстракт *L. album* виявляв помірний ефект поглинання радикалів DPPH ($IC_{50} = 280 \text{ lg/ml}$) і супероксидних радикалів ($IC_{50} = 1,25 \text{ mg/ml}$), тоді як у випадку гідроксилрадикалів спостерігалася менша активність ($IC_{50} = 530 \text{ лг/мл}$). Антиоксидантний ефект екстракту є результатом суміші молекул з різною активністю. Це ускладнює припущення, що найбільш активні молекули в екстракті можуть характеризуватися нижчою активністю. антиоксидантний потенціал у порівнянні з очищеними молекулами вітаміну Е та кверцетину. Більш детальний аналіз кореляції між анти-DPPH активністю та фенольними сполуками було проведено Budzianowski and Budzianowska в метанольному екстракті з квітів *L. album*. Досліджено хлороформ, бутанол і водні фракції метанольного екстракту. Фракція бутанолу виявилася найбільш збагаченою фенольними сполуками, і спостерігалася значна антирадикальна активність DPPH, яка була майже рівною відомому антиоксиданту бутилірованому гідроксианізолу ($IC_{50} = 9,1 \text{ lg/ml}$). Передбачається, що фенольні сполуки, такі як флавоноїди та похідні кавової кислоти, відповідають за антирадикальні властивості фракцій бутанолу з квітів *L. album* [42, 43].

Також Matkowski та Piotrowska повідомляли, що метанольний екстракт *L. album* демонструє чудові властивості поглинання радикалів DPPH ($IC_{50} = 1 \text{ lg/ml}$). Додаткові аналізи *in vitro*, включаючи фосфомолібденовий метод для визначення загальної антиоксидантної активності та аналіз перекисного окислення ліпідів, показали варіації антиоксидантного потенціалу досліджуваної трави. Встановлено кореляцію загального вмісту фенолів та флавоноїдів з антиоксидантною

здатністю рослин, вирощених *in situ* та *in vitro*. Найвищий загальний вміст фенолів і флавоноїдів було виявлено в екстрактах метанолу та етанолу з рослин *in situ*, які також показали хорошу активність поглинання радикалів на відміну від екстрактів рослин, розмножених мікроскопічно, які характеризуються слабкою антиоксидантною здатністю [44, 45].

Остання робота Pereira et al. (2013) підтвердила, що очищений етаноловий екстракт рослин *L. album* має не тільки здатність поглинати DPPH, але також може зменшувати виробництво АФК у моделі клітин гепатобластоми людини Hep G2, стимульованій дихроматом калію. Антиоксидантну активність етанольного екстракту пояснюють вмістом поліфенолів, а використання окремих поліфенольних сполук, визначених в екстрактах або їх сумішах, могло імітувати антиоксидантний ефект і продемонструвало цитопротекторний ефект проти токсичності, спричиненої дихроматом калію. Серед фенольних сполук у очищеному етанольному екстракті з *L. album* кількість вербаскозиду та його похідних становила майже 56 %, тоді як решта компонентів включала ізоскутеллареїнові глікозиди та 7-О-похідні нарингеніну, апігеніну та лютеоліну. Незважаючи на незначну кількість у очищеному етанольному екстракті порівняно з вербаскозидом (54 % від загальної кількості фенолів), вони продемонстрували майже вдвічі більшу його здатність знижувати стимульоване дихроматом калію збільшення рівнів ROS. Надмірне виробництво АФК призводить до окислювального стресу, який пов'язаний із старінням і такими захворюваннями, як серцево-судинні, нейродегенеративні, запальні захворювання та рак. Було показано, що кожна з ідентифікованих фенольних сполук в екстрактах *L. album* знижує вироблення АФК у стресових клітинах гепатобластоми людини Hep G2, і тому ці біологічно активні молекули можуть знайти потенційне терапевтичне застосування для профілактики дегенеративних і неопластичних захворювань [46].

Метою іншого дослідження було оцінити вміст фенолів у метанольному екстракті *L. album* та його антиоксидантну здатність. Фітохімічний аналіз

проводили за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ – якісний аналіз) та спектрофотометрії (кількісний аналіз). Антиоксидантну активність визначали за допомогою двох взаємодоповнюючих тест-систем: DPPH та ABTS. ТШХ-відбиток показав наявність фенольних кислот (хлорогенової, кавової) і флавоноїдів (рутину). Спектрофотометричний аналіз дозволив оцінити вміст фенолів у зразках екстракту *L. album* (72,63 мг/г d.e.). Для аналізу DPPH значення EC₅₀ (мкг/мл) становили 63,5 ± 0,7 для екстракту *L. album*, тоді як в аналізі ABTS значення EC₅₀ (мкг/мл) становили 19,9 ± 0,5 для екстракту *L. album*. Антиоксидантна активність досліджуваного екстракту зумовлена головним чином вмістом фенолів. Таким чином, досліджуваний екстракт демонструє потенціал для розробки натуральних препаратів з метою подальшого використання з терапевтичною метою [47].

Колектив науковців Фатхі та ін. досліджували антиоксидантну та антибактеріальну активність екстракту надземних частин і коренів кропиви. Екстракти готували на апараті Сокслета метанолом. Вміст фенолів і флавоноїдів, антиоксидантні властивості оцінювали різними методами. Для визначення МІК використовували різні концентрації екстрактів. Суспензії мікроорганізмів готували в бульйоні Мюллера-Хінтона з різними концентраціями екстрактів та інкубували протягом 24 год при 37 °С, спостерігали за помутнінням пробірок. Загальний вміст фенолів у надземному та кореновому екстрактах становив 242,75 ± 10,13 та 135,0 ± 8,15, а загальний вміст флавоноїдів становив 79,83 ± 4,22 та 30,33 ± 1,08 QE відповідно. Здатність екстрактів до поглинання радикалів DPPH становила 238,4 і 257,0 мкг/мл відповідно. Активність обох екстрактів посилюється при збільшенні концентрації. Кількість поглинаючого оксиду азоту при 1600 мг/мл становила 58 і 68% відповідно. IC₅₀ для хелатної активності екстрактів становила 1139 і 1323 мкг/мл для екстрактів надземної частини і коренів відповідно. Антимікробні властивості надземної частини проти *E. coli* методом мікророзведення були кращими, ніж активність кореневого екстракту. Його середній діаметр

інгібування становив 17 мм. Таким чином, антимікробна та антиоксидантна активність надземних частин *L. album* була вищою, ніж у екстракту кореня [48].

Протиракова активність

Торouzova-Hristova та ін. повідомляють про значний антипроліферативний ефект водної фракції водно-спиртового екстракту *L. album* (500 мкг/мл) на лінію клітин В16, отриману з клітин пухлини шкіри миші С57ВІ/6. Хоча молекулярні компоненти водної фракції були невідомі, було припущено, що сполуки з антиоксидантною активністю, особливо фенольні сполуки, можуть пригнічувати розвиток пухлини та проліферацію клітин. Було перевірено цитотоксичну дію екстрактів рослин *L. album*, вирощених *in situ* та *in vitro* на лінії клітин раку легенів А549 (3×10^4 клітин/мл) після 24 та 48 год культивування. В їх дослідженні було перевірено низку концентрацій (0,25, 0,50, 1,0, 2,5 та 5,0 мг/мл) екстрактів метанолу та хлороформу та поєднання двох екстрактів. Усі екстракти виявили цитотоксичну дію, за винятком екстрактів метанолу та хлороформу в концентраціях 2,5 та 0,5 мг/мл відповідно. Екстракт метанолу в концентрації 4,5 мг/мл продемонстрував найсильніший вплив на адгезію клітин, і через 6 годин близько 50% клітин залишалися неприкріпленими, що є вирішальним для запобігання подальшому метастазуванню пухлинних клітин. Автори припустили, що зниження адгезії може бути наслідком впливу інтегринів, які є сімейством трансмембранних білків, залучених у клітинну адгезію та міграцію, або через руйнування мембранних фосфоліпідів. Після 48 год інкубації окремо з екстрактами метанолу та хлороформу в різних концентраціях спостерігалось загальне припинення прогресування поділу клітин у фазі G2, тоді як у присутності комбінованих екстрактів метанолу та хлороформу спостерігалася лише невелика кількість апоптичних клітин. Порівняння клітинних ліній нормального та ракового походження показало, що лікування комбінованими екстрактами метанолу/хлороформу показало найпотужніший протипухлинний ефект, тоді як індивідуальне лікування екстрактами метанолу чи хлороформу спричинило меншу активність, що свідчить про

наявність синергізму. Кількість ракових клітин A549 після лікування комбінованими екстрактами зменшилася, і багато клітин продемонстрували морфологічні зміни, такі як кластеризація хроматину, ядерна фрагментація та зменшення об'єму цитоплазми та порушення цілісності мембран, пов'язані з прогресуванням загибель клітини. Слід зазначити, що екстракти *L. album* вибірково пригнічували розвиток пухлинних клітин і не впливали на нормальні клітини [49-51].

Протизапальний ефект

У системі біоаналізу було продемонстровано протизапальну активність водної фракції водно-спиртового екстракту *L. album* (IC₅₀ 1500 µg/ml) шляхом значного пригнічення активності соєвої ліпоксигенази, яка генерує медіатори запалення. Вважається, що цей ефект опосередковується фенольними сполуками, такими як похідні кавової кислоти та урсолова кислота, які діють як інгібітори ліпоксигенази. Фенольні сполуки також можуть служити поглиначами реактивних вільних радикалів, які утворюються під час процесу запалення. Відповідно, спостерігалася хороша кореляція між інгібуванням ліпоксигенази та активністю поглинання DPPH і супероксидних радикалів. Хоча точні біологічно активні молекули ще належить визначити, є кілька звітів, що підтверджують протизапальну дію екстрактів *L. album* при конкретних функціональних розладах. Молекули клітинної адгезії важливі для підтримки гомеостазу безлічі життєво важливих клітинних реакцій. Молекула глікопротеїну міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) синтезується в епітеліальних тканинах ока. Це сигнальна молекула з важливою роллю при індиферентних запальних захворюваннях очей. Розчинний ICAM-1 (sICAM-1), який є результатом ферментативного розщеплення та виділення пов'язаної з мембраною форми ICAM-1, підвищується у пацієнтів із очними запальними та алергічними реакціями та служить індикатором запальних процесів в очах. Отримані дані свідчать про важливу роль екстрактів *L. album* в очних краплях, які можуть пригнічувати запалення при очних захворюваннях [52, 53].

In vivo дослідження дозволили зробити висновок, що 5 % мазь з метанольним екстрактом *L. album*, як і 1 % фенітоїновий крем, забезпечили значний ранозагоювальний ефект на повну товщину рани у щурів шляхом збільшення дозрівання фібробластів, відкладення колагену та неоваскуляризації порівняно з контрольною групою. Спектрофотометрична оцінка екстракту показала значні фенольні сполуки, які можуть брати участь у цілющій активності рослини. Отже *L. album* можна розглядати як нового кандидата для подальших досліджень у галузі загоєння ран [54].

Інсульт є однією з найпоширеніших причин смерті в усьому світі. Запалення та апоптоз відіграють важливу роль у каскаді ішемічного інсульту. В дослідженні Khanaki та ін. рівень експресії ЦОГ-2 у підкірці щурів, які отримували терапію з *L. album*, був статистично знижений відносно контрольної групи. Виявилось, терапія екстрактом *L. album* може послабити пошкодження тканин мозку після ішемічного інсульту. Потенційні захисні ефекти екстракту проти цього стану можна частково пояснити його протизапальною та антиапоптозною діяльністю [55].

У іншому дослідженні вивчали ймовірний нейропротекторний ефект екстракту *Lamium album* на сплайсинг маркера гена мРНК стресу ER і активацію розгорнутої білкової відповіді у мозок на моделі інсульту. МСАО-індукована ішемія викликала помітне збільшення сплайсингу ХВР-1 у всіх щурів групи МСАО порівняно з контрольними групами ($P < 0,05$), а використання досліджуваного рослинного екстракту різко знизило сплайсинг цільового гена в досліджуваній групі. Згідно отриманих результатів, екстракт *L. album* мав багатообіцяючий потенціал для використання як нейропротекторний агент, зменшуючи ER стрес.

Гемостатичні властивості бутанолового екстракту видів *L. album* досліджували на двох експериментальних моделях на щурах Wistar: гемостатичний тест шляхом визначення часу кровотечі з хвоста та тест на аценокумаролкаррагінан. Результати гемостатичного тесту з визначенням кровотечі з хвоста показали

гемостатичну активність екстракту. У тесті на аценокумарол-карагенан екстракт кропиви глухої продемонстрував гемостатичну активність, порівнянну з активністю вітаміну К. На основі якісних хімічних даних щодо іридоїдних глікозидів можна припустити, що метиловий ефір 8-ацетилшанжизиду відповідає за гемостатичну активність. Екстрактів не виявив токсичності згідно проведеного тесту на гостру токсичність [56].

Метою іншого дослідження було перевірити вплив водно-спиртового екстракту кропиви глухої на деякі біохімічні та гематологічні показники крові в умовах індукції анакінетичного стресу у білого щура. У стресовій групі (S) TGO значення холестерину та тригліцеридів підвищуються, а креатинін сироватки знижується. Застосування рослинного екстракту *Lamium album* (група LA) значно підвищує рівень тригліцеридів і GOT і знижує рівень креатиніну в сироватці крові. Введення екстракту *L. album*, з точки зору впливу анакінетичного стресу призвело до значного підвищення рівня печінкових трансаміназ (TGP, TGO) та тригліцеридів, зниження рівня холестерину та підвищення рівня креатиніну сироватки. Результати дослідження свідчать про те, що рослинний екстракт *L. album* у концентрації, використаній у дослідженні (20 мг/100 г маси тіла), індукував захисні модуляторні ефекти на динаміку всього комплексу функціональних аналізованих параметрів [57].

У літературі описана традиційна роль *Lamium album* L. у полегшенні болю при ревматизмі, а також вагінальних і цервікальних запаленнях. Метою дослідження було перевірити протизапальну біоактивність сполук, виділених із водно-метанольного екстракту трави кропиви глухої у нейтрофілах людини. Було вивчено вплив сполук на інгібування вибраних маркерів запалення, що вивільняються нейтрофілами, таких як цитокіни (IL-8, TNF- α). Молекулярні маси та чистоту сполук визначали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії в поєднанні з діодною матрицею детектування та мас-спектрометрії (HPLC-DAD-MSn). Рівень продукції цитокінів після інкубації із сполуками (1–25 мкМ)

вимірювали методом ELISA. У цьому дослідженні було виділено два похідні кверцетину, раніше не описані. Фенілпропаноїди (вербаскозид і флінозид D), а також іридоїди (ламалбід і метиловий ефір шанжизиду) і флавоноїди виявилися більш значущими інгібіторами секреції IL-8, ніж TNF- α . Сполуки в концентрації 25 мкМ, за винятком метилового ефіру шанжизиду, інгібували секрецію IL-8 у діапазоні від 29,1 до 50,0%.

Отже, *L. album* може бути цінним джерелом БАР і сприяти обмеженню неінфекційного запалення, пов'язаного з вищезгаданими захворюваннями [58].

Висновки до розділу 1

1. На основі аналізу наукових джерел наведено загальну характеристику та розповсюдження кропиви глухої (*Lamium album*) як рослини, що застосовується в офіційній та традиційній медицині, а також фармації. Досліджено поширення кропиви глухої у світі та Україні.
2. У результаті аналізу більше 40 наукових джерел, присвячених використанню *Lamium album* традиційною медициною виявлено, що рослина широко використовується переважно внутрішньо. Вона використовується як засіб для підвищення апетиту, поліпшення травлення, лікування ревматичних захворювань, сечового міхура та нирок, а також як засіб для полегшення кашлю та лікування застудних захворювань. Більшість досліджень підтверджують ефективність та безпечність рослини в рекомендованих дозах.
3. У результаті аналізу активності сировини кропиви глухої залежно від основних діючих речовин встановлено, що головними біологічно активними речовинами є ламалбозид, вербаскозид, ламіридозид, ламіол, абутастерон, інокостерон, які відповідають за антиоксидантну, протизапальну та антимікробну дію. Дослідження підтверджує перспективність використання сировини кропиви глухої в фармацевтичній промисловості як джерела

біологічно активних речовин з антибактеріальною, антиоксидантною та протизапальною дією.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дослідження фармацевтичного ринку препаратів ранозагоювальної дії та препаратів кропиви

Хоча *Lamium album* традиційно використовується в різних медичних системах для лікування різних захворювань, у більшості країн не існує офіційно зареєстрованих біологічно активних добавок або лікарських засобів на основі цієї рослини. Наприклад, в Україні кропива глуха не включена до складу жодного зареєстрованого лікарського засобу. Разом з тим є препарати кропиви глухої, наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Препарати кропиви глухої на фармацевтичному ринку України

№	Препарат	Лікарська форма	Діюча речовина	Виробник
1	Кропиви листя	по 50 г у пач. з внут. пак.	кропиви листя	ПрАТ «Ліктрави», Україна
2	Кропиви листя	по 50 г у пач. з внут. пак.	кропиви листя	ПрАТ «Віола», Україна
3	Кропиви листя	по 1.5 г №20 у філ.-пак.	кропиви листя	ПрАТ «Віола», Україна
4	Кропиви листя	по 1.5 г №20 у філ.-пак.	кропиви листя	ПрАТ «Ліктрави», Україна
5	Кропиви листя	по 50 г у пач.	кропиви листя	ТОВ «Ключі Здоров'я», Україна
6	Алохол	таблетки, в/плів. обол. №50	вугілля активоване, часнику екстракт, жовч, кропиви листя	ПАТ «Борщагівський хіміко-

				фармацевтичний завод», Україна
7	Бронхофіт	збір по 1.5 г №20 у філ.-пак.	липи серцелистої квітки, алтеї лікарської корені, айру кореневища (лепехи), шавлії лікарської листя, ромашки лікарської квітки, оману кореневища з коренями, м'яти перцевої листя, солодки голої корені та кореневища, календули лікарської квітки, бузини чорної квітки, кропиви листя, чебрецю трава	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ», Україна
8	Гепатофіт	збір по 1.5 г №20 у філ.-пак.	цмину піщаного квітки, календули лікарської квітки, кропиви листя, галеги лікарської трава, квасолі звичайної ступки плодів, розторопші плямистої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, шипшини плоди, кульбаби лікарської корені	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ», Україна
9	Гастрофіт	збір по 1.5 г №20 у філ.-пак.	полину гіркої трава, деревію звичайного трава, айру кореневища (лепехи), м'яти перцевої листя, цмину піщаного квітки, звіробою звичайного трава, солодки голої корені та кореневища, бузини чорної квітки, шипшини плоди, кропиви листя, ромашки лікарської квітки, шавлії лікарської листя, календули лікарської квітки, алтеї лікарської корені, софори японської плоди	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ», Україна
10	Кардіофіт	настойка склад. по 100 мл у бан.	пустирника трава, буркуну лікарського трава, омели білої листя, валеріани лікарської кореневища з коренями, солодки голої корені та	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія

			кореневища, глоду листя і квітки, аморфа кушова, м'яти перцевої листя, горицвіту весняного трава, бузини чорної квітки, кропиви листя, конвалія звичайна, каштану кінського насіння, чебрецю трава	«ЕЙМ», Україна
11	Мулімен	краплі ор. по 50 мл у флак.-крап.	гельземій вічнозелений, китовий віск, кальцій вуглекислий Ганемана, авраамове дерево, звіробою звичайного трава, сепія, калію гідрокарбонат, циміцифуги кореневище, кропиви листя	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ, Німеччина
12	Фітодент	настойка по 100 мл у флак. (бан.)	кропиви листя, ромашки лікарської квітки, шипшини плоди, айру кореневища (лепехи), календули лікарської квітки, чистотілу звичайного трава, софори японської плоди	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
13	Галіум-Хеель	краплі ор. по 30 мл у флак.-крап.	золото металічне, мильнянка лікарська, очиток їдкий, срібло металічне, підмаренник чіпкий, молодило покрівельне, вовчуга колючого корінь, ялівцю звичайного плоди, азотна кислота розв., калюжниця болотна, нозод пірогенний, кальцію фторид, бджола медоносна, ехінацея вузьколиста, туя західна, плюща звичайного листя, ломиніс прямий, берези повислої листя, фосфор, кропиви листя, підмаренник справжній	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ, Німеччина
14	Шлунковий збір №3	збір по 75 г у пач. з внут. пак.	крушини кора, айру кореневища (лепехи), валеріани лікарської кореневища з	ПрАТ «Ліктрави», Україна

			коренями, кропиви листя, м'яти перцевої листя	
15	Проносний збір №1	збір по 75 г у пач. з внут. пак.	кропиви листя, деревію звичайного трава, крушини кора	ПрАТ «Ліктрави», Україна
16	Скріпта	настойка по 100 мл у флак. (бан.)	шавлії лікарської листя, пустирника трава, хмелю шишки, материнки трава, кропиви листя, глоду плоди, красавка	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»
17	Гель при опіках та ранах	гель по 30 г у тубах	арніки гірської квітки, срібло колоїдне, туя західна, календули лікарської квітки, живокосту лікарського корені, кантаріс (шпанська мушка), кропиви листя	ВАЛА Хайльміттель ГмбХ, Німеччина

Згідно даних наведених у табл. 2.1, в Україні зареєстровано 17 лікарських препаратів, що мають в своєму складі кропиву глуху. 16 лікарських засобів включають листя кропиви і лише 1 має екстракт кореню як діючу речовину.

Відповідно до класифікаційної системи АТС препарати що сприяють загоєнню ран відносяться до групи D03A. Результати досліджень асортименту ЛЗ у вигляді м'якої ЛФ, що застосовуються для загоєння ран, зареєстрованих в Україні за класифікацією АТС, наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Асортимент ранозагоювальних препаратів зареєстрованих в Україні
у вигляді м'якої ЛФ**

№	Назва препарату	Лікарська форма	Діюча речовина	Виробник
1	Левомеколь	мазь по 25 г у контейнерах; по 30 г, або по 40 г у тубах алюмінієвих	хлорамфенікол, метилурацил	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
2	Хепідерм плюс	крем, по 20 г або по 40 г або по 100 г у тубі	декспантенол, бензалконію хлорид;	ТОВ "Фармацевтична

			хлоргексидину диглюконат	компанія "Здоров'я", Україна
3	Ацербін	мазь по 30 г або 100 г мазі в тубі	кислота яблучна, кислота бензойна, кислота саліцилова	Фармацевтише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія
4	Пантестин-дарниця	гель по 15 г або 30 г у тубі	декспантенол, мірамістин	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
5	Метилурацил з мірамістином	мазь по 15 г або 30 г у тубі	метилурацил, мірамістин	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
6	Альтанова мазь	мазь по 25 г у тубі	альтан, диметилсульфоксид	ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
7	Левомеколь	мазь по 25 г або 40 г у тубах	хлорамфенікол, метилурацил	АТ "Лубнифарм", Україна
8	Календули мазь	мазь по 25 г в тубах	календули настойка	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
9	Далмаксін	мазь по 25 г в тубах	тіотриазолін	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
10	Контрактубекс	гель по 10 г, 20 г або 50 г у тубі	рідкий екстракт цибулі, гепарин натрію, алантоїн	Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина

11	Календули мазь	мазь по 30 г в тубах	календули настояка	АТ "Лубнифарм", Україна
12	Вундехіл	мазь по 15 г або по 30 г у тубі	настояки прополісу, софори японської, перстачу, деревію; карофілен	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна
13	Календули мазь	мазь по 20 г, 30 г або 40 г у тубах	календули настояка	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
14	Календули мазь	мазь по 30 г в тубах	календули настояка	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
15	Левомеколь	мазь по 30 г або 40 г у тубах	хлорамфенікол, метилурацил	ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
16	Левомеколь	мазь по 40 г в тубах	хлорамфенікол, метилурацил	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
17	Пантекрем	крем 5 % по 30 г у тубі	декспантенол	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
18	Хепідерм-здоров'я	крем по 15 г, по 30 г або по 100 г у тубі	декспантенол	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
19	Рекреол	мазь по 30 г або 50 г у тубі	декспантенол	АТ "Гріндекс", Латвія
20	Пантенол-здоров'я	крем по 15 г або по 30 г, або по 100 г у тубі	декспантенол	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

21	Бепантен	крем по 30 г або 100 г у тубі	декспантенол	Байер Консь- юмер Кер АГ, Швейцарія
22	Пантексол Яд- ран	крем по 25 г у тубі	декспантенол	Ядран-Гален- ський лабора- торій д.д., Хо- рватія
23	Пантенол-Тева	мазь по 35 г мазі у тубі	декспантенол	ТОВ "Тева Україна", Ук- раїна
24	Пантенол	мазь по 30 г мазі у тубі	декспантенол	"Хемофарм" АД, Респуб- ліка Сербія
25	Д-пантенол	мазь по 25 г або по 50 г мазі у тубі	декспантенол	Ядран-Гален- ський лабора- торій д.д., Хо- рватія

У цілому, за наведеними у табл. 2.2 даними, в Україні зареєстровано 25 найменувань ЛП у вигляді м'якої ЛФ, що застосовуються для загоєння ран. Декспантенол входить до складу 11 лікарських засобів як активна діюча речовина, 6 зареєстрованих препаратів мають в своєму складі АФІ рослинного походження (4 з них це монопрепарати календули). Розподіл ЛП згідно країни-виробника наведено на рис. 2.1.

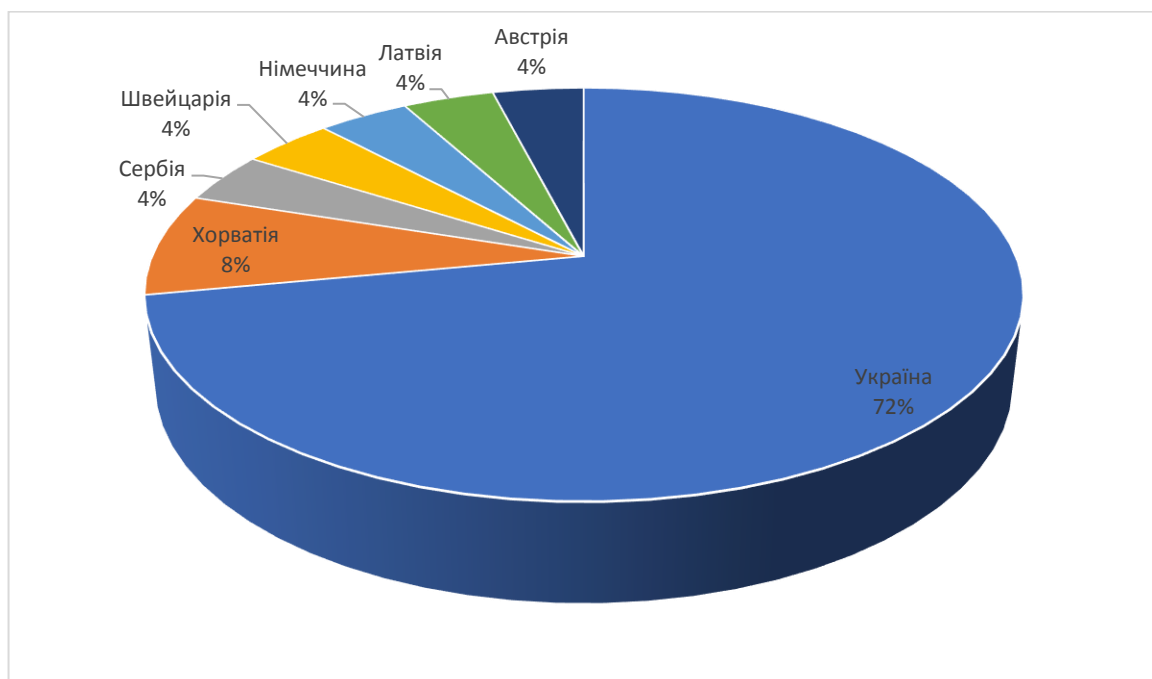


Рис. 2.1. Країни-виробники лікарських засобів ранозагоювальної дії

В Україні виготовляється 72 % препаратів, друге місце посідає Хорватія – 8 % (2 найменування), інша країни-виробники представлені одним препаратом кожна.

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження були: джерела наукової літератури за темою дослідження, подрібнена лікарська рослинна сировина кропиви глухої та модельні зразки водного екстракту, отримані на її основі.

Кропиви глухої трава – фрагменти листя та стебел кропиви глухої мають різну форму та розмір, від зеленувато-сірого до світло-сірого кольору, і володіють слабким специфічним запахом.

Вода очищена (Aqua purificata) – ДФУ, 2 вид., т. 2, с. 129–132 [59]. Безбарвна прозора рідина, без запаху і смаку, рН від 5,0 до 7,0.

Олія оливкова (Olium Olivarum), (CAS № 8001-25-00) — суміш гліцеридів вищих жирних кислот: олеїнової (55–83%), лінолевої (3,5–21%), пальмітинової (7,5–20%), стеаринової (0,5–5,0%) та інших, наявних у невеликих кількостях, а також має відносно високий вміст ненасичених жирних кислот.

Крем-база № 4 - кремova основа, що самоемульгується, до складу якої входять: моностеарат гліцерину, оксиетильовані спирти, ефіри жирних кислот і спиртів. Однорідна маса від білого до кремового кольору у вигляді плиток або лусочок, рН 5.0-7.0, число омилення від 80 до 110.

Цетилстеариловий спирт (Alcogol cethlicus et stearhlius), (CAS № 67762-27-0) - суміш твердих аліфатичних спиртів, в основному (90%) із стеарилового і цетилового спиртів, пропорція яких може варіюватися. Цетилстеариловий спирт може бути у вигляді білої або забарвленої в кремовий колір маси, чи майже білих пластівців або гранул. Має слабкий характерний (солодкуватий) запах. При нагріванні плавиться і стає прозорою, безбарвною або забарвленою в блідо-жовтий колір рідиною, вільною від зависі.

У роботі були використані модельні зразки водного екстракту кропиви глухої.

Екстракт водний рідкий з кропиви глухої трави – прозора рідина брунатно-зеленуватого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією.

2.3 Методи дослідження

У процесі виконання роботи були використані сучасні фізико–хімічні, фармакотехнологічні (табл. 2.3), бібліосемантичні методи досліджень.

Таблиця 2.3

Методи досліджень АФІ та мазі

Назва	Поси- лання	Методика
1	2	3
Вологість	[60]	Проводили за методикою монографії «Втрата в масі при висушуванні»
Подрібне- ність сировини	[60]	Проводили аналітичним просіюванням за методикою ДФУ
Визначення питомої маси сировини	[60]	<p>Питому масу сировини (d_y) встановлювали за відношенням маси абсолютно сухої подрібненої сировини до її повного об'єму. У пікнометр місткістю 100 мл поміщали близько 5,0 г (точна наважка) подрібненої сировини, заливали водою очищеною на $2/3$ об'єму і протягом 1,5–2 год витримували на киплячій водяній бані, періодично перемішуючи для повного видалення повітря із сировини. Потім пікнометр охолоджували до температури 20 °С і доводили об'єм до мітки водою очищеною. Після охолодження вимірювали масу пікнометра з сировиною і водою очищеною. Попередньо визначали масу пікнометра з водою. Питому масу сировини визначали за формулою 2.1:</p> $d_n = \frac{P \times d_p}{P + G - F} \text{ г / см}^3, \quad (2.1)$ <p>де P – маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г; G – маса пікнометра з водою, г; F – маса пікнометра з водою і сировиною, г; d_p – питома маса води, г / см³ ($d = 0,9982$ г / см³)</p>
Визначення об'ємної маси	[60]	<p>Об'ємну масу (d_0) визначали за відношенням неподрібненої сировини при природній або заданій вологості до її повного об'єму, який включав пори, тріщини і капіляри, які заповнені повітрям. Близько 10,0 г (точна наважка) неподрібненої сировини занурювали у мірний циліндр з водою очищеною і визначали об'єм. За різницею об'ємів у мірному циліндрі до та після занурення сировини визначали об'єм, який вона займає (формула 2.2):</p>

		$d_0 = \frac{P_0}{V_0} \text{ г / см}^3, \quad (2.2)$ <p>де P_0 – маса подрібненої сировини при природній або заданій вологості, г; V_0 – об'єм, який займає сировина, см^3</p>
Визначення насипного об'єму	[60]	У сухий циліндр поміщали без ущільнення 25,0 г багатокomпонентної суміші ЛРС. Для кожної з сумішей проводили 3 повтори та фіксували середнє значення. Закріплювали циліндр на підставці й фіксували насипний об'єм до усадки U_0 . Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми U_{10} , U_{500} , U_{1250} з точністю до найближчої позначки
Визначення показника набухання	[60]	Показник набухання це об'єм, у мл, що займає 1,0 г випробуваного зразка після його набухання у водному середовищі протягом 4 год з урахуванням клейкого слизу. 1,0 г лікарського засобу, у вихідному вигляді або здрібненого відповідно до зазначень в окремій статті, поміщають у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл, висотою (125 ± 5) мм, із ціною позначки 0,5 мл, споряджений притертою пробкою. Випробовуваний зразок змочували 1,0 мл 96 % спирту P , додавали 25 мл <i>води P</i> і закривали циліндр. Циліндр енергійно струшували через кожні 10 хв протягом 1 год, потім залишали на 3 год. Через 90 хв після початку випробування шляхом обертання циліндра навколо вертикальної осі вивільняли основний об'єм рідини, утримуваний шаром випробовуваного зразка, та частки лікарського засобу, що знаходяться на поверхні рідини. Через 4 год після початку випробування вимірювали об'єм, що займає випробовуваний зразок з урахуванням клейкого слизу. Паралельно виконували три випробування та піддавали результати статистичній обробці
Розрахунок коефіцієнта поглинання екстрагенту	[60]	Коефіцієнт поглинання характеризує кількість розчинника, що заповнює міжклітинні пори, вакуолі та повітряні порожнини у сировині і не вилучається зі шроту. Коефіцієнт поглинання розраховували як відношення маси сировини після набухання і

		<p>віджимання шроту до маси сировини, взятої для визначення коефіцієнта:</p> $K = \frac{P_2}{P_1}, \quad (2.7)$ <p>де P_1 – маса сировини до набухання, г; P_2 – маса сировини після набухання, г.</p> <p>1,0 г сировини поміщали у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл (висота 125 ± 5 мм, ціна позначки 5 мл), оснащений притертою пробкою. До випробуваного зразка додавали 25 мл розчину етанолу концентрації 96,6 % і закривали циліндр пробкою. Залишали для настоювання протягом 4, 6 та 8 год. Через 4, 6 та 8 год після початку випробування зливали екстрагент і вимірювали об'єм злитого екстракту. Здійснено 3 випробування для кожної із сумішей, на основі яких визначали середнє значення, обране при максимальному часі поглинання сировини. Коефіцієнт поглинання визначали шляхом співвідношення об'єму отриманої витяжки до об'єму залитого екстрагенту</p>
Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей крему	[60]	Проводили візуальним і органолептичним методами згідно з ДФУ. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків крему (колір, запах, консистенцію тощо)
Визначення колоїдної стабільності кремів	[60]	Користувалися лабораторною центрифугою MPW-210 фірми «Mechanika pręsuzyjna» (Польща) з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С, ціна поділки – 1 °С, секундомір і водяна баня
Визначення термостабільності	[60]	Визначення проводили за методикою, наведеною в Національному стандарті України «Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007
Визначення рН	[60]	Проводилось відповідно до методики ДФУ
Статистична обробка	[60]	Статистична обробка результатів фізико–хімічних та фармакотехнологічних досліджень проводилась

результатів		відповідно до методики ДФУ
-------------	--	----------------------------

Висновки до розділу 2

1. За результатами аналізу фармацевтичного ринку в Україні зареєстровано 25 найменувань ЛП у вигляді м'якої ЛФ, що застосовуються для загоєння ран. Лише 6 зареєстрованих препаратів мають в своєму складі АФІ рослинного походження. В Україні виготовляється 72 % препаратів, друге місце посідає Хорватія – 8 % (2 найменування), інша країни-виробники представлені одним препаратом кожна.
2. Наведено короткий опис лікарської рослинної сировини кропиви глухої, допоміжних речовин та отриманого екстракту рідкого.
3. Наведено короткий опис методик щодо визначення фізичних та фармакотехнологічних показників лікарської рослинної сировини: розмір частинок сировини кропиви глухої, насипного об'єму до усадки, насипного об'єму після усадки, насипної густини до усадки, насипної густини після усадки, коефіцієнта поглинання, коефіцієнта набухання, статистичної обробки результатів.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ КРОПИВИ ГЛУХОЇ

3.1 Фізичні та фармакотехнологічні дослідження висушеної сировини кропиви глухої

Процес екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС) має складний фізико-хімічний характер, на який впливають різноманітні біофармацевтичні чинники, такі як ступінь подрібнення сировини, тип екстрагента, співвідношення сировина : екстрагент, температура тощо. Тому об'єктами подальших досліджень стали лікарська рослинна сировина трава кропиви глухої та водний екстракт на її основі. Методики досліджень наведено у розділі 2. Ступінь подрібнення ЛРС впливає на густину, коефіцієнти поглинання і набухання, швидкість дифузії та повноту вилучення екстрактивних речовин. Траву кропиви глухої подрібнювали і проводили ситовий аналіз. Фракційний склад отриманих зразків наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фракційний склад лікарської рослинної сировини кропиви глухої

(n = 3)

ЛРС	Фракційний склад, мм
Трава кропиви глухої	4–7

Вологість лікарської рослинної сировини є важливим показником її якості і значно впливає на вихід біологічно активних речовин у процесі екстрагування. За результатами наших експериментальних досліджень, вологість трави кропиви глухої складає 8,58 %. Насипна густина та насипний об'єм сировини до та після ущільнення є важливими фармакотехнологічними параметрами при отриманні

екстрактів, зокрема для розрахунку об'єму завантаження екстракторів та у визначенні економічної ефективності технологічного процесу. Результати наших експериментальних досліджень з визначення насипного об'єму та насипної густини сировини кропиви глухої наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Результати визначення насипного об'єму та насипної густини сировини кропиви глухої ($n = 3$)

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки, мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки, г/мл	Насипна густина після усадки, г / мл	Здатність до усадки, мл
V ₁₀	10	136	124	0,161	0,165	17
V ₅₀₀	500		116			
V ₁₂₅₀	1250		109			

Далі ми визначали *коефіцієнти поглинання* (K_p) та *набухання* (K_n) сировини кропиви глухої, які залежать від типу сировини, ступеня подрібнення, вологості, пористості, типу екстрагента та інших факторів. Ці коефіцієнти враховуються при розрахунку завантаження екстракторів, режимі екстрагування та об'ємі розчинника.

З цієї точки зору, рекомендується визначати коефіцієнт поглинання сировини для кожного випадку окремо, без використання стандартних середніх значень. На основі наших досліджень було визначено середнє значення, отримане при максимальному часі набухання сировини кропиви глухої (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати визначення коефіцієнта набухання сировини кропиви глухої ($n = 3$)

m зразка, г	V води очищеної, мл	Періодичність струшування циліндра	Злив основного об'єму рідини	Загальна тривалість набухання, год	V, що займає зразок, мл
1,0	25	Кожні 10 хв протягом 1 год	Через 90 хв від початку досліді	4	3,4
				6	3,6
				8	3,5

Згідно з даними табл. 3.3, середнє значення коефіцієнта набухання сировини кропиви глухої після 8 годин експерименту складало 3,5. Середнє значення, яке було вибране за максимального часу поглинання сировини кропиви глухої екстрагенту, було отримане на основі проведених експериментальних досліджень і представлене в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Результати визначення коефіцієнта поглинання сировини кропиви глухої (n = 3)

m зразка, г	V води очищеної, мл	Час настоювання, год	Злитий екстракт, мл	Коефіцієнт поглинання
1,0	25 мл	4	23,1	1,8
		6	23,4	1,7
		8	22,9	1,9

Як видно з даних табл. 3.4, середнє значення коефіцієнта поглинання суміші складає 1,8.

Загальні показники фармакотехнологічних властивостей сировини кропиви глухої, визначені експериментальним шляхом, наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Загальні технологічні властивості сировини кропиви глухої

№ з/п	Технологічний показник	Розмірність	Значення
-------	------------------------	-------------	----------

1.	Вологість	%	8,58 ± 0,12
2.	Насипний об'єм до усадки	мл	136
3.	Насипний об'єм після усадки	мл	109
4.	Насипна густина до усадки	г / мл	0,161
5.	Насипна густина після усадки	г / мл	0,165
6.	Коефіцієнт набухання	–	3,5
7.	Коефіцієнт поглинання	–	1,8 ± 0,04

Таким чином, у результаті проведених експериментальних технологічних досліджень, визначено основні показники фармакотехнологічних властивостей лікарської рослинної сировини кропиви глухої.

3.2 Отримання екстракту рідкого з сировини кропиви білої

Технологія отримання екстракту рідкого (1 : 2) з сировини кропиви білої складається з наступних етапів.

Зважування рослинної сировини

Подрібнену рослинну сировину кропиви білої зважують, поміщають в прогріту інфундирку і заливають водою очищеною.

Настоювання рослинної сировини

Настоювання проводять протягом 15 хв за температури 95-100 °С, час від часу перемішуючи розчин.

Проціджування екстракту рідкого

Після закінчення часу екстрагування проціджують через прес-цідилку отриману витяжку в мірний збірник, за необхідності доводять водою очищеною до мітки.

Враховуючи, що АФІ крему, який розробляється, є екстракт кропиви білої, необхідно було провести його упарювання.

Упарювання водного екстракту рідкого проводили у випарювальній чашці на водяній бані за температури $(100 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Отримували густий екстракт кропиви білої.

3.3 Розроблення складу та фармакотехнологічні дослідження крему рано-загоювальної дії

Одним із основних напрямів розвитку сучасної фармації є використання БАР, таких як вітаміни, біогенні стимулятори, рослинні екстракти, гормони, антибактеріальні препарати, ферменти, білкові гідролізати, амінокислоти, їх комплекси, олії та інше.

Необхідність проведення комплексної терапії за допомогою кількох монопрепаратів спонукала нас до розробки лікарського засобу на основі рослинної сировини, який забезпечував би широкий спектр фармакологічної дії і сприяв загоєнню легких опікових ран. На сьогоднішній день опіки та запалення шкіри лікуються такими препаратами, як "Пантенол", "Бепантен", "Мірамістин-Дарниця", "Діоксизол-Дарниця" та "Метилурацил".

Виготовляли дослідні зразки крему з вмістом екстракту від 5 до 10 % за рецептурами, наведеними у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Рецептури досліджуваних зразків крему

Кількість речовин, %					
Речовина	№ зразка	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Екстракт кропиви глухої		5	5	7	10

Олія оливкова	10	15	10	5
Крем-база № 4	6	6	6	6
Цетилстеариловий спирт	3	3	3	3
Вода очищена	до 100,0			

Отримані зразки крему були проаналізовані за фізико-хімічними показниками. Результати дослідження наведені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Фізико-хімічні показники досліджуваних зразків крему

Контрольовані Показники	№ модельного зразка крему			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
pH 10 % р-ну	6,9 ± 0,03	6,6 ± 0,1	6,8 ± 0,3	6,7 ± 0,2
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
В'язкість, (мПа·с) при 20 об/хв і 20 °С	5210 ± 80	4860 ± 67	4989 ± 93	5050 ± 95

Як видно з даних табл. 3.7, різна концентрація екстракту кропиви глухої не впливає на колоїдну і термостабільність крему, рН крему незначно коливається. Зі збільшенням концентрації екстракту кропиви глухої у рецептурі крем набуває світло-коричневатого відтінку.

Для подальших досліджень ми обрали зразок № 4.

Отже, на підставі проведених комплексних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад ранозагоювального комбінованого крему з екстрактом густим кропиви глухої для лікування опікових ран, г:

Екстракт густий кропиви глухої

10,00

Крем-база № 4	6,00
Цетилстеариловий спирт	3,00
Олія оливкова	5,00
Вода очищена	до 100,0

Подальші дослідження полягали у розробленні технології виготовлення крему в умовах аптечного виробництва.

3.4 Технологічний процес виробництва крему із екстрактом густим кропиви глухої

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення крему з екстрактом густим кропиви глухої в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування й оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату при відпуску.

Підготовчі роботи. Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином пероксиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

Відважування інгредієнтів. На лабораторних електронних вагах (Axis, модель ВТУ 210) (за кімнатної температури) зважують екстракт густий кропиви глухої, крем-базу № 4, цетилстеариловий спирт, олію оливкова та воду очищену.

Змішування інгредієнтів. Відважені екстракти кропиви глухої, крем-базу № 4 поміщають до контейнера гомогенізатора, додають цетилстеариловий спирт та перемішують 1-2 хв до однорідності; додають воду очищену і продовжують процес гомогенізації протягом 15 хв за швидкості обертів 2000 об/хв протягом 12 ± 2 хв.

Фасування крему в контейнер для відпуску. Після отримання позитивних результатів крем переміщують у контейнер для відпуску з темного скла з кришкою, що загвинчується.

Оформлення крему до відпуску. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Контроль якості крему при відпуску проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічними і технологічними показниками: опис, стабільність, рН, кількісне визначення екстракту. Оформлення і упакування відповідають наказу.

Технологічну схему отримання крему з екстрактом кропиви глухої в умовах аптеки наведено на рис. 3.1.

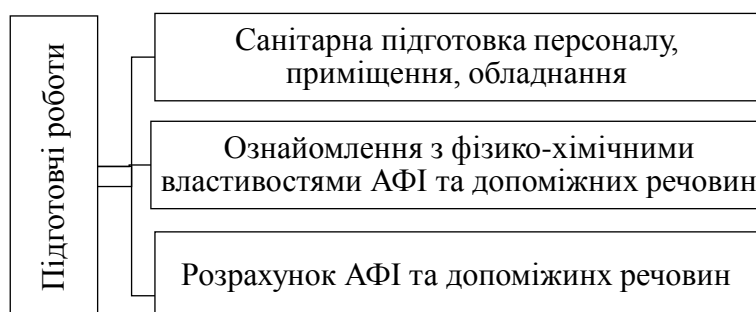




Рис. 3.1 Технологічна схема виготовлення крему з екстрактом густим кропиви глухої в умовах аптеки

Подальша робота полягатиме у розробленні методик ідентифікації та кількісного визначення основних БАР крему та технологічної інструкції для його виготовлення в умовах аптек.

Висновки до розділу 3

1. У результаті проведених експериментальних технологічних досліджень, визначено основні показники фармакотехнологічних властивостей лікарської рослинної сировини кропиви глухої: вологість 8.58 %, насипний об'єм до усадки 126 мл та після усадки 109 мл, насипна густина до усадки 0.161 г/мл та після усадки 0.165 г/мл, коефіцієнт набухання 3.5, коефіцієнт поглинання 1.8.

2. Отримано екстракт густий з лікарської рослинної сировини кропиви білої (температура настоювання 100 ± 5 °С; час настоювання – 15 хв).

3. На підставі проведених комплексних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад крему з екстрактом густим кропиви глухої: екстракт густий кропиви білої – 10,0, крем-база № 4 – 6,0, цетилстеариловий спирт – 3,0, олія оливкова – 5,0, вода очищена – до 100,0.

4. Проведено дослідження фізико-хімічних показників розроблених зразків крему: рН обраного зразку складає 6.7, він є термостабільним та має колоїдну стабільність, в'язкість 5050 мПа·с.

5. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблено технологічну схему виробництва крему в умовах аптеки і проведено поетапний контроль його якості.

ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу наукових джерел наведено загальну характеристику та розповсюдження кропиви глухої (*Lamium album*) як рослини, що застосовується в офіційній та традиційній медицині, а також фармації. Вона використовується як засіб для підвищення апетиту, поліпшення травлення, лікування ревматичних захворювань, сечового міхура та нирок, а також як засіб для полегшення кашлю та лікування застудних захворювань. Досліджено поширення кропиви глухої у світі та Україні.
2. У результаті аналізу активності сировини кропиви глухої залежно від основних діючих речовин встановлено, що головними біологічно активними речовинами є ламалбозид, вербаскозид, ламіридозид, ламіол, абутастерон, інокостерон, які відповідають за антиоксидантну, протизапальну та антимікробну дію.
3. За результатами аналізу фармацевтичного ринку в Україні зареєстровано 25 найменувань ЛП у вигляді м'якої ЛФ, що застосовуються для загоєння ран. Лише 6 зареєстрованих препаратів мають в своєму складі АФІ рослинного походження. В Україні виготовляється 72 % препаратів, друге місце посідає Хорватія – 8 % (2 найменування), інша країни-виробники представлені одним препаратом кожна.
4. У результаті проведених експериментальних технологічних досліджень, визначено основні показники фармакотехнологічних властивостей лікарської рослинної сировини кропиви глухої: вологість, насипний об'єм до та після усадки, насипна густина до та після усадки, коефіцієнт набухання, коефіцієнт поглинання.
5. На підставі проведених комплексних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад крему з екстрактом густим кропиви глухої: екстракт густий кропиви білої – 10,0, крем-база № 4 – 6,0, цетилстеариловий спирт – 3,0, олія оливкова – 5,0, вода очищена – до 100,0.

6. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблено технологічну схему виробництва крему в умовах аптеки і проведено поетапний контроль його якості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Vazifedoust M., Baghestani M. A., Rahimian Mashhadi H. Ecology and management of white deadnettle (*Lamium album* L.) in winter wheat (*Triticum aestivum* L.). *Crop Protection*. 2017. №92, P. 49-55.
2. Kicel A., Wolbiś M. *Lamium album* L. (white deadnettle): a review of its botany, phytochemistry, bioactivity and its medicinal and edible uses. *Phytochemistry Reviews*. 2014. №13(1). P. 1-18.
3. Baran P., Özdemir C. The morphological and anatomical properties of *Lamium lycium* (Lamiaceae), endemic to Turkey. *Nordic Journal of Botany*. 2009. №27(5), P. 388-396.
4. Zhdanova I., Ivanova N. Morphological and anatomical features of *Lamium album* L. under conditions of urban environment. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology*. 2017. №25(1). P. 46-53.
5. Hrytsyk L., Boiko M. (2018). Morphological variability of *Lamium album* L. in the conditions of the Lviv city. *Reports of the Lviv University. Biological series*. №77, P.167-174.
6. Kunin William E., et al. Flowering phenology and stand structure in a Mediterranean grassland. *Oecologia*. 2001. №127.1. P.1-7.
7. Melnyk M. V., Vodoslavskyi V. M. Quality rate determination of medicinal plant raw materials of the genus *Lamium* L. species of Western Ukraine. *Фармацевтичний часопис*. 2023. №1. P. 4-11.
8. Sulborska, Aneta, et al. Phenolic constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* flowers: Anatomical, histochemical, and phytochemical study. *Molecules*. 2020. №25.24. P. 6025.
9. Król A., Piotrowska A. Morphological and anatomical studies on the leaf structure of *Lamium album* L. *Acta Biologica Cracoviensia. Series Botanica*. 2016. №58(1). P. 79-86.

- 10.Özdemir C., Akçin, T. Leaf anatomical studies on some species of the genus *Lamium* L. *Caryologia*. 2014. №67(3). P. 239-248.
- 11.Yordanova Zh. P., et al. Revealing the reviving secret of the white dead nettle (*Lamium album* L.). *Phytochemistry reviews*. 2014. №13. P. 375-389.
- 12.Łuczaj Łukasz. Archival data on wild food plants used in Poland in 1948. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2008. №4. P. 1-19.
- 13.Turner N. J., et al. Edible and tended wild plants, traditional ecological knowledge and agroecology. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 2011. №30.1-2. P. 198-225.
- 14.Pereira, Olívia R., et al. Phenolic constituents of *Lamium album*: Focus on isoscutellarein derivatives. *Food Research International*. 2012. №48.1. P. 330-335.
- 15.Smith P., Jones L. The use of *Lamium album* as a natural mulch in agriculture. *Journal of Agricultural Science*. 2015. №153(2). P. 123-135.
- 16.Brown K., Green M. The role of *Lamium album* in pest management in organic farming. *Organic Agriculture*. 2017. №27(3). P. 213-225.
- 17.Kelayeh, T. P. S., Abedinzade M., Ghorbani A. (2019). A review on biological effects of *Lamium album* (white dead nettle) and its components. *Journal of Herbmed Pharmacology*. 2019. №8(3). P. 185-193.
- 18.Yalcin F. N., Kaya D. Ethnobotany, pharmacology and phytochemistry of the genus *Lamium* (Lamiaceae). *Fabad J Pharm Sci*. 2006. №31. P. 43-52.
- 19.Alipieva K., Kokubun T., Taskova R., Evstatieva L., Handjieva N. LC-ESI-MS analysis of iridoid glucosides in *Lamium* species. *Biochem Syst Ecol*. 2007. №35. P. 17-22.
- 20.Ghule B., Palve S., Rathi L., Yeole, P. Validated HPTLC method for simultaneous determination of shanzhiside methyl ester and barlerin in *Barleria prionitis*. *J Planar Chromatogr Mod TLC*. 2012. №25. P. 426-432.

21. Pereira O. R., Domingues M. R. M., Silva A. M. S., Cardoso S. M. Phenolic constituents of *Lamium album*: focus on isoscutellarein derivatives. *Food Res Int.* 2012. №48. P. 330-335.
22. Paduch R., Wojciak-Kosior M., Matysik G. Investigation of biological activity of *Lamii albi* flos extracts. *J Ethnopharmacol.* 2007. №110. P. 69-75.
23. Spencer J. P. E., Abd El Mohsen M. M., Rice-Evans C. Cellular uptake and metabolism of flavonoids and their metabolites: implications for their bioactivity. *Arch Biochem Biophys.* 2004. №423. P. 148-161.
24. Uwineza P. A., et al. Antioxidant activity and bioactive compounds of *Lamium album* flower extracts obtained by supercritical fluid extraction. *Applied Sciences.* 2021. №11(16), P. 7419.
25. Savchenko T., Blackford M., Sarker S. D., Dinan L. Phytoecdysteroids from *Lamium* spp: identification and distribution within plants. *Biochem Syst Ecol.* 2001. №29, P. 891-900.
26. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an update. *J Insect Sci.* 2003. №3, P. 7.
27. Wojciak-Kosior M., Sowa I., Kocjan R., Nowak R. Effect of different extraction techniques on quantification of oleanolic and ursolic acid in *Lamii albi* flos. *Ind Crop Prod.* 2013. №44. P. 373-377.
28. Damtoft S., Jensen S. R. Hemialboside, a hemiterpene glucoside from *Lamium album*. *Phytochemistry.* 1995. №39. P. 923-924.
29. Flamini G., Cioni, P. L., Morelli I. Composition of the essential oils and in vivo emission of volatiles of four *Lamium* species from Italy: *L. purpureum*, *L. hybridum*, *L. bifidum* and *L. amplexicaule*. *Food Chem.* 2005. №91. P. 63-68.
30. Alipieva K., Evstatieva L., Handjieva N., Popov S. Comparative analysis of the composition of flower volatiles from *Lamium* L. species and *Lamiastrum galeobdolon* Heist. ex Febr. *Z Naturforsch C.* 2003. №58(11-12). P. 779-782.

31. Dutton A., Mattiacii L., Amado R., Dorn S. A novel function of the triterpene squalene in a tritrophic system. *J Chem Ecol.* 2002. №28. P. 103-116.
32. Dimitrova M., Yordanova Z., Kapchina-Toteva V. Influence of 6-benzylaminopurine and indole-3-butyric acid on in vitro propagation and secondary metabolites accumulation in *Lamium album* L. from Lozen mountain. *Acta Hort.* 2011. №955. P. 315-321.
33. Birkett M. A., Al Abassi S., Krober T., Chamberlain K., Hooper A. M., Guerin P. M., Wadhams L. J. Antiectoparasitic activity of the gum resin, gum haggard, from the East Africa plant, *Commiphora holtziana*. *Phytochemistry.* 2008. №69. P. 1710-1715.
34. Zhang H., Rothwangl K., Mesecar A. D., Sabahi A., Rong L., Fong H. H. Lamiridosins, hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album*. *J Nat Prod.* 2009. №72. P. 2158-2162.
35. Davis G. L., Esteban-Mur R., Rustgi V., Hoefs J., Gordon S. C., Trepo C., Albrecht, J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998. №339. P. 1493-1499.
36. Todorov D., Dimitrova M., Shishkova K., Yordanova Z., Kapchina-Toteva V., Shishkov S. Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from *Lamium album* L. *Bulg J Agric Sci.* 2013. №19. P. 190-193.
37. Istatkova R., Nikolaeva-Glomb L., Galabov A., Yadamsuren G. O., Samdan J., Dangaa S. (2012). Chemical and antiviral study on alkaloids from *Papaver pseudocanescens* M. Pop. *Z Naturforsch C.* №67(1-2). P. 22-28.
38. Chipeva V. A., Petrova D. C., Geneva M. E., Dimitrova M. A., Moncheva P. A., Kapchina-Toteva V. M. Antimicrobial activity of extracts from in vivo and in vitro propagated *Lamium album* L. plants. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013. №10. P. 5595-5662.

39. Kokoska L., Polesny Z., Rada V., Nepovim A., Vanek, T. Screening of some Siberian medicinal plants for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 2002. №82. P. 51-53.
40. Kovaleva A. M., Goncharov A. V., Ochkur A. V. Research of pharmacological properties of *Lamium album* L. herb complexes. *Український біофармацевтичний журнал.* 2016. №3. P. 39-42.
41. Terzić J. T., Stanković M. M., Stefanović O. D. Antibiofilm activity of *Lamium album* L. Extracts. *Kragujevac Journal of Science.* 2023. № (45). P. 219-238.
42. Trouillas P., Calliste C. A., Allais D. P., Simon A., Marfaka A., Delageb C., Durouxa J. L. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen waterplant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chem.* 2003. №80. P. 399-407.
43. Budzianowski J., Budzianowska A. Chromatographic and spectrophotometric analyses of the DPPH free radical scavenging activity of the fractionated extracts from *Lamium album* L., *Lamium purpureum* L. and *Viscum album* L. *Herba Pol.* 2006. №52(1-2). P. 51-57.
44. Valyova M. S., Dimitrova M. A., Ganeva Y. A., Kapchina-Toteva V. M., Yordanova Z. P. Evaluation of antioxidant and free radical scavenging potential of *Lamium album* L. growing in Bulgaria. *J Pharm Res.* 2011. №4. P. 945-947.
45. Matkowski A., Piotrowska M. Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from Lamiaceae. *Fitoterapia.* 2006. №77. P. 346-353.
46. Pereira Olívia R., et al. Protective effects of phenolic constituents from *Cytisus multiflorus*, *Lamium album* L. and *Thymus citriodorus* on liver cells. *Journal of Functional Foods.* 2013. №5(3). P. 1170-1179.
47. Danila D., Adriana T., Camelia S. P., Valentin G., Anca M. Antioxidant activity of methanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium maculatum* species

- from wild populations in the Romanian eastern Carpathians. *Planta Medica*. 2015. №81(16). P. 192.
48. Fathi H., Gholipur A., Ali Ebrahimzadeh M., Yasari E., Ahanjan M., Parsi B. In vitro evaluation of the antioxidant potential, total phenolic and flavonoid content and antibacterial activity of *Lamium album* extracts. *Int J Pharm Sci*. 2018. №9(10). P. 4210-9.
49. Yordanova Z. P., et al. Revealing the reviving secret of the white dead nettle (*Lamium album* L.). *Phytochemistry reviews*. 2014. №13. P. 375-389.
50. Topouzova-Hristova T., Moskova-Doumanova V., Keremidarska M., Doumanov J., Miteva G., Petkova B., Kapchina-Toteva V. Anticancer effect of plant extracts from *Lamium album* L. by induction of cell death in vitro. *Sci Technol*. 2012. №III. P. 55-59.
51. Moskova-Doumanova V., Miteva G., Dimitrova M., Topouzova-Hristova T., Kapchina V. Methanol and chlorophorm extracts from *Lamium album* L. affect cell properties of A549 cancer lung cell line. *Biotechnol Eq*. 2012. №26. P. 120-125.
52. Gao J., Morgan G., Tieu D., Schwalb T. A., Luo J. Y., Stern M. E. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res*. 2004. №78. P. 823-835.
53. Paduch R., Wozniak A. Plant extracts effect on sICAM-1 release from human corneal cells. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin-Polonia LXVII*. 2012. № (2), P. 45-51.
54. Amiri F. T., et al. Therapeutic potential of ointment containing methanol extract of *Lamium album* L. on cutaneous wound healing in rats. *J. Med. Plants*. 2021. 20(79). P. 72-84.

55. Khanaki K., et al. Potential anti-inflammatory effect of *Lamium album* extract through caspase-3 and cyclooxygenase-2 genes expression in a rat model of middle cerebral artery occlusion. *Folia Medica*. 2022. №64(2). P. 275-282.
56. Bubueanu C., Iuksel R., Panteli M. Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts. *Acta pharmaceutica*. 2019. №69(3). P. 443-449.
57. Roman I., Puică C., Toma V. The effect of *Lamium album* and *Lamium purpureum* extracts on some blood parameters under anakinetic stress conditions in Wistar rats. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*. 2016, Vol. 73 (1). P. 18-20.
58. Czerwińska M. E., Świerczewska A., Granica S. Bioactive constituents of *Lamium album* L. as inhibitors of cytokine secretion in human neutrophils. *Molecules*. 2018. №23(11). P. 2770.
59. Державна фармакопея України: Державний стандарт України. – 2-ге вид., доп. – Харків: Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 129-132 с.
60. Державна фармакопея України: Державний стандарт України. – 2-ге вид., доп. – Харків: Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 768 с.