



DOI: 10.33273/2663-9726-2022-57-2-41-62
УДК: 614.8.086+648.898

А.А. Калашніков¹, Н.В. Курділь^{1*}, О.О. Худайкулова¹, О.С. Зульфїгаров²,
Г.І. Петрашенко¹, В.П. Атаманюк², П.Г. Жмїнько¹, А.П. Гринько¹, А.О. Зульфїгаров³,
І.П. Павленко¹, І.О. Козачко¹

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

²ТОВ «НВК «Екофарм», науково-дослідна лабораторія, м. Київ, Україна

³Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», кафедра загальної та неорганічної хімії, м. Київ, Україна

ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ, ЩО ЗДАТНІ ПІДВИЩУВАТИ АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ В УМОВАХ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ СЕРЕДОВИЩА ЖИТТЕДІЯЛЬНОСТІ

Резюме. Постійно зростаюче антропогенне хімічне навантаження спонукає до пошуку джерел БАР, здатних підвищувати адаптаційні можливості людини, що зазнає шкідливого впливу середовища життєдіяльності.

Мета. Наукове обґрунтування технології створення рецептур засобів з імуномодулюючою та адаптогенною дією (добавок дієтичних, засобів детоксикації для зовнішнього використання, у т.ч. косметичних профілактичних та дезінфекції шкіри рук), на основі технологічно перероблених відходів рослинної сировини засобу «Протефлазід» («Proteflazidum®»).

Матеріали та методи. Вивчено хімічний склад сировини засобу «Протефлазід» («Proteflazidum®») та відходу його виробництва (шроту), визначено масову частку флавоноїдних сполук агліконів трицину, апігеніну, лютеоліну, амінокислот, цукрів, карбонових кислот, природних полімерів, етанолу. Використано методи ультрависокоєфективної швидкісної рідинної хроматографії з діодно-матричним детектуванням (UPLC-PDA, Waters, USA); метод ультрависокоєфективної маспектрометричної швидкісної рідинної хроматографії з іонізацією електронним спреєм (UPLC-MS/MS, Waters, USA). Проведено дослідження добавок дієтичних «Імунофлазід Лайт» (сироп) і «Імунофлазід Про» (капсули), виготовлених згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020, за показниками безпеки: вмістом важких металів, пестицидів та радіонуклідів на відповідність вимогам ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи у біологічно активних добавках», затверджених постановою головного державного санітарного лікаря України від 20.04.2001р. № 131 та ГН 6.6.1.1-130-2006 "Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr у продуктах харчування та питній воді», затверджених наказом МОЗ України від 03.05.2006 р. за № 256. Для визначення вмісту плюмбуму, кадмію, меркурію використовували спектрометр атомно-емісійний «SHIMADSU ICPE – 9820»; для визначення радіонуклідів — спектрометри «СЕГ-001», «АКП-С», «СЕБ-01-70». Методи вимірювань пестицидів згідно з ДСТУ EN 12393-1:2003, ДСТУ EN 12393-2:2003, ДСТУ EN 12393-3:2003 та ГОСТ 30349-96.

Результати. Відходи рослинної сировини, що утворюються в результаті виробництва засобу «Протефлазід», є цінним джерелом БАР, що дозволяє розглядати їх як сировину для створення рецептур продукції з адаптогенною дією - добавок дієтичних та сировини для виробництва засобів для зовнішнього використання, у т.ч. косметичних профілактичних та для дезінфекції шкіри рук. За показниками безпеки нові продукти належать до малонебезпечних речовин при нанесенні на шкіру (4 клас небезпеки), не виявляють шкірно-подразнюючих, шкірно-резорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей, засоби, що не містять спирт не подразнюють слизову оболонку очей.

Висновки. Відходи виробництва засобу «Протефлазід» («Proteflazidum®») є цінною сировиною для створення широкого асортименту виробів зовнішньої детоксикації спрямованої дії, а також косметичних профілактичних засобів для шкіри і волосся та дезінфекційних.

Ключові слова: Proteflazidum®, Herba Deschampsia Caespitosa L., Herba Calamagrostis Epigeios L., біофлавоноїди, пектинові речовини.

A. Kalashnikov¹, N. Kurdil^{1*}, O. Khudaikulova¹, O. Zulfigarov², G. Petrashenko¹, V. Atamanyuk², P. Zhminko¹, A. Grynko¹, A. Zulfigarov³, I. Pavlenko¹, I. Kozachko¹

¹L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology,

Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (SE), Kyiv, Ukraine

²NVK "Ekofarm" LLC, scientific research laboratory, Kyiv, Ukraine

³National Technical University of Ukraine Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Department of General and Inorganic Chemistry, Kyiv, Ukraine

PROMISING DIRECTIONS FOR THE DEVELOPMENT OF MEANS THAT CAN INCREASE THE ADAPTATION CAPABILITIES OF THE HUMAN BODY UNDER THE CONDITIONS OF THE NEGATIVE INFLUENCE OF THE LIFE ENVIRONMENT

Abstract. The ever-increasing anthropogenic chemical load throughout the world prompts the search for sources of biologically active substances (BAS) capable of increasing the adaptive capabilities of a person exposed to the harmful effects of the environment.

Aim. Scientific substantiation of the optimal composition of recipes and features of the production technology of products with immunomodulating and adaptogenic effects (dietary supplements, detoxification products for external use, including cosmetic preventive products for hand skin disinfection), based on technologically processed vegetable waste used in the production of pharmaceutical products Proteflazidum®.

Material and Methods. The chemical composition of the ethanol extract of the plant raw material "Proteflazidum®" and the waste of its production - meal was studied. The mass fraction of flavonoid compounds aglycones of tricetin, apigenin, luteolin, amino acids, sugars, carboxylic acids, natural polymers (pectin substances, chlorophylls and hemicellulose), ethanol (% vol) was determined. The methods of ultra-high-performance high-speed liquid chromatography with diode-matrix detection (UPLC-PDA, Waters, USA) were used; method of ultra-high-performance mass spectrometric high-speed liquid chromatography with electron spray ionization (UPLC-MC/MC, Waters, USA). A study of the dietary supplements "Immunoflazid Light" (syrup) and "Immunoflazid Pro" (capsules), manufactured in accordance with TU U 10.8-25589583-001:2020, was conducted according to safety indicators: the content of heavy metals, pesticides and radionuclides for compliance with the requirements of GN 4.4.8.073 -2001 "Temporary hygienic standards for the content of chemical and biological contaminants in biologically active supplements", approved by the resolution of the chief state sanitary doctor of Ukraine dated 04.20.2001. No. 131 and GN 6.6.1.1-130-2006 "Permissible levels of the content of radionuclides ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr in food and drinking water", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.03.2006 under No. 256. A spectrometer was used to determine the content of lead, cadmium, and mercury atomic emission "SHIMADSU ICPE - 9820"; for the determination of radionuclides, the spectrometer "SEG-001", "AKP-S" and the spectrometer "SEB-01-70" were used. Methods of measuring pesticides according to DSTU EN 12393-1:2003, DSTU EN 12393-2:2003, DSTU EN 12393-3:2003 and GOST 30349-96.

Results. The waste of vegetable raw materials, which is formed as a result of the production of the "Proteflazidum®", is a valuable source of BAS, which allows you to consider them as raw materials for creating recipes of products with an adaptogenic effect - dietary supplements and raw materials for the production of products for external use, including cosmetic prophylactic and means for hand skin disinfection. According to safety indicators, the new products belong to low-hazard substances when applied to the skin (hazard class 4), do not show skin-irritating, skin-resorptive and sensitizing properties, alcohol-free products do not irritate the mucous membrane of the eyes.

Conclusions. Proteflazidum® production waste is a valuable raw material for the creation of a wide range of products with an adaptogenic effect (dietary supplements, raw materials for the production of products for external use, including cosmetic prophylactics and products for hand skin disinfection).

Key Words: Proteflazidum®, Herba Deschampsia Caespitosa L., Herba Calamagrostis Epigeios L., bioflavonoids, pectin substances.

Вступ. Постійно зростаюче в усьому світі антропогенне хімічне навантаження спричиняє негативний вплив на середовище життєдіяльності людини та її здоров'я. З цих позицій наукові дослідження, спрямовані на збереження здоров'я особливо вразливих груп населення, що зазнають шкідливого впливу хімічного фактора у процесі професійної діяльності, або у побуті, безперечно, завжди є і будуть актуальними.

Сьогодні, коли Україна перебуває в умовах зростаючого забруднення навколишнього середовища, що є наслідком Чорнобильської катастрофи, повномасштабних воєнних дій, поширення коронавірусної інфекції 2019-nCoV, масштабних підтоплень і лісових пожеж та ін., практичного значення

Introduction. The ever-increasing anthropogenic chemical load around the world has a negative impact on the environment and human health. From these positions, scientific research aimed at preserving the health of particularly vulnerable groups of the population, which are exposed to the harmful effects of chemical factors in the course of professional activity or in everyday life, is undoubtedly always and will be relevant.

Today, when Ukraine is in conditions of increasing environmental pollution, which is a consequence of the Chernobyl disaster, full-scale military operations, the spread of the 2019-nCoV corona virus infection, large-scale flooding and forest fires, etc., the development of preventive measures, the main

набуває розробка профілактичних засобів, головними властивостями яких має бути здатність надання організму людини більшої стійкості до дії різноманітних негативних чинників середовища життєдіяльності, зокрема дії екзогенних та ендогенних токсикантів різного походження.

З урахуванням завдань, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я у «Порядку денному в області сталого розвитку на період до 2030 року», зокрема, завдання 3.9.: «До 2030 року суттєво скоротити кількість випадків смерті і захворювань внаслідок впливу небезпечних хімічних речовин і забруднення, а також забруднення повітря води та ґрунтів», відповідно до рішень Ради національної безпеки і оборони України: від 19 березня 2021 року «Про заходи щодо підвищення рівня хімічної безпеки на території України» та від 23 березня 2021 року «Про виклики і загрози національній безпеці України в екологічній сфері та першочергові заходи щодо їх нейтралізації», були додатково визначені напрямки наукових досліджень, спрямовані на розробку рецептур засобів, які є не тільки джерелом біологічно активних речовин (БАР), а й мають властивості імуномодуляторів, здатних підвищувати рівень адаптаційних можливостей організму людини в умовах негативного впливу середовища її життєдіяльності.

Виходячи з вищезазначеного, ми вважаємо, що створення засобів зовнішньої детоксикації спрямованої дії (засобів косметичних профілактичних для шкіри і волосся) є перспективним напрямком у сфері виробництва парфумерно-косметичної продукції, лікарських та дезінфекційних засобів.

Об'єкт дослідження. Технологічні відходи рослинної сировини трави Щучника дернистого (лат., *Herba Deschampsia caespitosa* L.) і трави Війника наземного (лат., *Herba Calamagrostis epigeios* L.), що входять до складу лікарського засобу «Протефлазід» («*Proteflazidum*®»), як сировина для створення добавок дієтичних з імуномодулюючими (адаптогенними) властивостями, засобів детоксикації для зовнішнього використання (засобів косметичних профілактичних) та засобів для дезінфекції шкіри рук.

Предмет дослідження. Хімічний склад і показники безпеки відходу виробництва (шроту) лікарського засобу (ЛЗ) «Протефлазід» («*Proteflazidum*®») – далі ЛЗ «*Proteflazidum*®», та добавок дієтичних («Імунофлазід Лайт» сироп, «Імунофлазід Про» капсули), виготовлених на їх основі.

Мета. Наукове обґрунтування технології створення рецептур засобів з імуномодулюючою (адаптогенною) дією добавок дієтичних, засобів детоксикації для зовнішнього використання (засобів косметичних профілактичних) та засобів для дезінфекції шкіри рук, створених на основі технологічно перероблених відходів рослинної сировини ЛЗ «*Proteflazidum*®».

properties of which should be the ability to make the human body more resistant to the action of various negative factors of the environment, in particular the action of exogenous and endogenous toxicants of various origins.

Taking into account the tasks defined by the World Health Organization in the "Agenda in the field of sustainable development for the period until 2030", in particular, task 3.9.: "By 2030, significantly reduce the number of deaths and diseases due to exposure to hazardous chemicals and pollution, as well as air, water and soil pollution", in accordance with the Decisions of the National Security and Defense Council of Ukraine: dated March 19, 2021 "On measures to increase the level of chemical safety in the territory of Ukraine" and dated March 23, 2021 "On challenges and threats to the national security of Ukraine in the environmental sphere and priority measures for their neutralization", the directions of scientific research aimed at the development of formulations of means that are not only a source of biologically active substances (BAS), but also have the properties of immunomodulators capable of increasing the level of adaptation capabilities of the human body in under conditions of negative influence of the environment of its life activity.

Based on the above, we believe that the creation of targeted external detoxification products (prophylactic cosmetic products for skin and hair) is a promising direction in the production of perfumery and cosmetic products, medicinal and disinfectant products.

Object of Study. Technological waste of plant raw materials of grass of the sod pike (Latin., *Herba Deschampsia caespitosa* L.) and grass of the ground warrior (Latin., *Herba Calamagrostis epigeios* L.), included in the composition of the medicinal product "Proteflazid" ("*Proteflazidum*®"), as raw materials for the creation of dietary supplements with immunomodulating (adaptogenic) properties, detoxification agents for external use (cosmetic preventive agents) and agents for hand skin disinfection.

Subject of Study. Chemical composition and safety indicators of production waste (meal) of the medicinal product (MP) "Proteflazid" ("*Proteflazidum*®") - hereafter "*Proteflazidum*®" pharmaceuticals, and dietary supplements ("*Immunoflazid* Light" syrup, "*Immunoflazid* Pro" capsules) made on their basis.

Aim. Scientific substantiation of the technology of creating formulations of means with immunomodulatory (adaptogenic) action — dietary supplements, detoxification means for external use (cosmetic preventive means) and means for disinfecting the skin of hands, created on the basis of technologically processed waste of plant raw materials of the MP "*Proteflazidum*®".

Завдання дослідження:

1. Дослідження хімічного складу етанольного екстракту сировини для «Proteflazidum®» та відходу його виробництва, яким є шрот, а саме: визначення масової частки флавоноїдних сполук агліконів трицину, апігеніну, лютеоліну, амінокислот, цукрів, карбонових кислот, природних полімерів (пектинових речовин, хлорофілів і геміцелюлози).

2. Оцінка за показниками безпеки шроту як відходу виробництва ЛЗ «Proteflazidum®» та добавок дієтичних, розроблених на його основі («Імунофлазид Лайт» сироп, «Імунофлазид Про» капсули).

3. Наукове обґрунтування технології створення рецептур добавок дієтичних з імуномодулюючими (адаптогенними) властивостями, засобів детоксикації для зовнішнього використання (засобів косметичних профілактичних) та засобів для дезінфекції шкіри рук на основі відходів виробництва (шроту) ЛЗ «Proteflazidum®».

Матеріали та методи. Вивчено хімічний склад етанольного екстракту сировини засобу ЛЗ «Proteflazidum®» та відходу його виробництва – шроту. Визначено масову частку флавоноїдних сполук агліконів трицину, апігеніну, лютеоліну, амінокислот, цукрів, карбонових кислот, природних полімерів (пектинових речовин, хлорофілів і геміцелюлози), етанолу (% , об). Розроблено методи отримання пектинових речовин із зазначеної лікарської сировини та її центрифугату.

Дослідження хімічного складу етанольного екстракту трави Щучника дернистого (*Herba Deschampsia Caespitosa* L.) і трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis Epigeios* L.) та їхнього центрифугату (шроту) проводили методами інструментальної аналітичної хімії, а саме: ультрависокоєфективної швидкісної рідинної хроматографії з діодно-матричним детектуванням (UPLC-PDA, Waters, USA), колонка ACQUITY UPLC_G_BEH C₁₈; 1,7 μm; 2,1*50 mm; рухома фаза ацетонітрил – ортофосфорна кислота (pH 2,2); умови процесу: градієнтна зміна складу, швидкість потоку 0,3 см³/хв. Також у роботі використано метод ультрависокоєфективної швидкісної маспектрометричної рідинної хроматографії з іонізацією електронним спреєм (UPLC-MC/MC, Waters, USA).

Масова частка спирту етилового в ЛЗ «Proteflazidum®», шроті та засобах дезінфікуючих для рук контролювалась методом газової хроматографії на приладі Agilent 7890A з полум'яно-іонізаційним детектором з використанням кварцової колонки розміром 30 м · 0,53 мм, полі[(ціанопропіл) (феніл)] [диметил]силоксан Р (3 мкм), газ-носії гелій, швидкість потоку 3 мл/хв.

Проведено дослідження рослинної сировини (трави *Herba Deschampsia Caespitosa* L. і трави *Herba Calamagrostis Epigeios* L.) та добавок дієтичних, виготовлених на її основі за показниками без-

Objectives of the study:

1. Research of the chemical composition of the ethanolic extract of the raw material for the MP "Proteflazidum®" and its production waste, which is meal, namely: determination of the mass fraction of flavonoid compounds of aglycones of tricetin, apigenin, luteolin, amino acids, sugars, carboxylic acids, natural polymers (pectin substances, chlorophyll and hemicellulose).

2. Evaluation of the safety indicators of the meal as a waste product of the production of the MP "Proteflazidum®" and dietary supplements developed on its basis ("Immunoflazid Light" syrup, "Immunoflazid Pro" capsules).

3. Scientific substantiation of the technology for creating recipes of dietary supplements with immunomodulatory (adaptogenic) properties, detoxification agents for external use (cosmetic preventive agents) and agents for hand skin disinfection based on production waste (meal) of the MP "Proteflazidum®".

Material and Methods. The chemical composition of the ethanol extract of the raw material of the MP "Proteflazidum®" and the waste product of its production — meal was studied. The mass fraction of Flavonoid compounds of Aglycones of Tricetin, Apigenin, Luteolin, amino acids, sugars, carboxylic acids, natural polymers (pectin substances, chlorophylls and hemicellulose), ethanol (% , vol) was determined. Methods of obtaining pectin substances from the specified medicinal raw materials and its centrifuge have been developed.

The study of the chemical composition of the ethanol extract of the grass of the sod pike (*Herba Deschampsia Caespitosa* L.) and the grass of the ground warrior (*Herba Calamagrostis Epigeios* L.) and their centrifuge (meal) was carried out by the methods of instrumental analytical chemistry, namely: ultra-high-performance high-speed liquid chromatography with diode-matrix detection (UPLC-PDA, Waters, USA), column ACQUITY UPLC_G_BEH C₁₈; 1.7 μm; 2.1*50 mm; mobile phase acetonitrile - orthophosphoric acid (pH 2.2); process conditions: gradient change in composition, flow rate 0.3 cm³/min. The work also used the method of ultrahigh-performance high-speed mass spectrometric liquid chromatography with electron spray ionization (UPLC-MC/MC, Waters, USA).

The mass fraction of ethyl alcohol in MP "Proteflazidum®", meal and hand sanitizers was controlled by gas chromatography on an Agilent 7890A instrument with a flame ionization detector using a quartz column 30 m · 0.53 mm, poly[(cyanopropyl) (phenyl)][dimethyl]siloxane P (3 μm), carrier gas helium, flow rate 3 ml/min.

A study of plant raw materials (*Herba Deschampsia Caespitosa* L. and *Herba Calamagrostis Epigeios* L.) and dietary supplements made on its basis was con-

пеки. Добавки дієтичні «Імунофлазід Лайт» (сироп), «Імунофлазід Про» (капсули), виготовлені Товариством з обмеженою відповідальністю «НВК «Екофарм» згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», були досліджені за вмістом важких металів, пестицидів та радіонуклідів на відповідність вимогам ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контанінантів хімічної і біологічної природи у біологічно активних добавках», затверджених постановою головного державного санітарного лікаря України від 20.04.2001р. № 131 та ГН 6.6.1.1-130-2006 "Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs , ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді», затверджених наказом МОЗ України від 03.05.2006 р. за № 256. Методики вимірювань важких металів – МІ.С3.7.2.01-017 та МІ.С3.7.2.01-018. Методика вимірювань питомої активності $^{137}\text{цезію}$ (^{137}Cs) МІ 12-04-99. Методика вимірювань питомої активності $^{90}\text{стронцію}$ (^{90}Sr) - МІ 12-05-99.

Вміст плюмбуму, кадмію, ртуті визначали атомно-емісійним методом (прилад -спектрометр атомно-емісійний «SHIMADSU ICPE – 9820»); для визначення радіонуклідів використовували спектрометр «СЕГ-001», «АКП-С» та спектрометр «СЕБ-01-70». Для визначення вмісту пестицидів застосовували методи вимірювань згідно з ДСТУ EN 12393-1:2003, ДСТУ EN 12393-2:2003, ДСТУ EN 12393-3:2003 та ГОСТ 30349-96.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування безпечності для здоров'я людини пестицидів та агрохімікатів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (державний реєстраційний номер — 0112U001133)».

У рамках фрагменту науково-дослідної роботи здійснювалась комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка ЛЗ «Proteflazidum®», проводились дослідження безпечності готової продукції (добавок дієтичних), виготовленої на основі відходу виробництва (шроту), а також розроблено рецептури засобів детоксикації для зовнішнього використання (засобів косметичних профілактичних), а також в для дезінфекції шкіри рук.

Результати. Спочатку сировину, яка використовувалася для виробництва ЛЗ «Proteflazidum®», перевірено та досліджено за показниками безпеки (за даними літератури та наявними даними про хімічний склад) [1-2].

Гіпотеза дослідження полягала у тому, що під час виробництва ЛЗ «Proteflazidum®» у разі разом із шротом втрачалася значна кількість БАП, які мають цінні властивості та можуть використовуватись у рецептурах добавок дієтичних з імуномодулюючими (адаптогенними) властивостями, засобів деток-

ducted according to safety indicators. Dietary supplements "Immunoflazid Light" (syrup), "Immu-noflazid Pro" (capsules), manufactured by the limited liability company "NVK "Ekofarm" according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", were examined for the content of heavy metals, pesticides and radionuclides for compliance with the requirements of GN 4.4.8.073-2001 "Temporary hygienic standards for the content of chemical and biological contaminants in biologically active additives", approved by the decision of the chief state sanitary doctor of Ukraine dated 04.20.2001. No. 131 and GN 6.6.1.1-130-2006 "Permissible levels of content of radionuclides ^{137}Cs , ^{90}Sr in food products and drinking water", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.03.2006 under No. 256. Methods for measuring heavy metals – MI.C3. 7.2.01-017 and MI.C3.7.2.01-018. Methodology for measuring the specific activity of $^{137}\text{cesium}$ (^{137}Cs) – MY 12-04-99. Methodology for measuring the specific activity of $^{90}\text{strontium}$ (^{90}Sr) – MY 12-05-99. The content of lead, cadmium, mercury was determined by the atomic emission method (device – atomic emission spectrometer "SHIMADSU ICPE – 9820"); for determination of radionuclides, spectrometer "SEG-001", "AKP-S" and spectrometer "SEB-01-70" were used.

To determine the content of pesticides, measurement methods were used in accordance with DSTU EN 12393-1:2003, DSTU EN 12393-2:2003, DSTU EN 12393-3:2003 and GOST 30349-96.

The study is a fragment of the research work "Scientific substantiation of the safety for human health of pesticides and agrochemicals, new technologies, substances, materials, products, objects of the environment, food products and food raw materials; development of relevant medical criteria and indicators (sanitary and epidemiological); sanitary-chemical, toxicological-hygienic assessment, regulation, rationing" (state registration number - 0112U001133)".

As part of the research work, a complex toxicological and hygienic evaluation of the "Proteflazidum®" was carried out, studies were conducted on the safety of finished products (dietary supplements) made on the basis of production waste (meal), and formulations of detoxification agents for external use (cosmetic products preventive) and means for disinfecting the skin of the hands.

Results. Initially, the raw materials used for the production of "Proteflazidum®" were checked and studied for safety indicators (according to the literature and available data on the chemical composition) [1-2].

The hypothesis of the study was that during the production of the Proteflazidum®, a significant amount of BAS was lost together with the meal, which have valuable properties and can be used in the formulations of dietary supplements with immunomodulatory (adapto-

сикації для зовнішнього використання (у тому числі косметичних профілактичних) а також для дезінфекції шкіри рук. Причому шрот можна використовувати як у сухому стані, так і у вигляді центрифугату, тобто твердої не висушеної фази, що залишається.

Спиртовий екстракт ЛЗ «Proteflazidum®» містить флавоноїди (не менше 0,32 мг/см³ у перерахунку на рутин), карбонові кислоти (не менше 0,30 мг/см³ у перерахунку на яблучну кислоту). Електронний спектр поглинання водно-етанольного екстракту вихідної сировини вказує на наявність трьох максимумів: 272, 333 та 665 нм (рис. 1).

Виходячи з аналізу літературних даних два перших максимуми характерні для флавоноїдних сполук, а третій – для хлорофілів. Аналіз PDA хроматограм (з електронними спектрами поглинання) водно-етанольних концентратів сировини демонструє, що сполуки, які «виходять» в інтервалі 7,1 – 13,9 хв., є флавоноїдами (рис. 2).

Здійснено аналіз хімічного складу продукту переробки (відходу виробництва) ЛЗ «Proteflazidum®», зокрема на наявність пектинових речовин та біофлавоноїдів. Екстрагування біологічно активних сполук з шроту проводили водно-етанольним розчином з масовою часткою спирту етилового 85 %.

Досліджено, що діючими речовинами ЛЗ «Proteflazidum®» є флавоноїди і флавоноїдні глікозиди, що утворюють комплекси наступного складу: [Трицин, Трицин – 7 – О або 8 – С глікозид]: Лютеолін – 7 – О або 8 – С глікозид; [Апігенін, Апігенін – 7 – О глікозид або 8 – С глікозид] у кількості 7,4 – 8,5 % від маси сухого залишку готового лікарського засобу.

Також було виявлено (в перерахунку на суху речовину): домішки глікозидів кверцетину і рамназину (до 0,07 % мас.); амінокислоти (4,5-5,5 % мас.); цукри та карбонові кислоти (7,0% до 8,0 % мас.); природні полімери (пектини, хлорофіли, гемі-

генні) властивості, детоксифікаційні агенти для зовнішнього використання (включаючи включаючи профілактичні косметичні продукти) а також для дезінфекції шкіри рук. Крім того, шрот можна використовувати як у сухому стані, так і у вигляді центрифугату, тобто твердої, не висушеної фази, що залишається.

Алкогольний екстракт Proteflazidum® містить флавоноїди (принаймні 0.32 мг/см³ в термінах Рутину), карбонові кислоти (принаймні 0.30 мг/см³ в термінах яблучної кислоти). Електронний спектр поглинання водно-етанольного екстракту сировини вказує на наявність трьох максимумів: 272, 333, і 665 нм (рис. 1).

На основі аналізу літературних даних, перші два максимуми є характерними для флавоноїдних сполук, а третій – для хлорофілів. Аналіз PDA хроматограм (з електронними спектрами поглинання) водно-етанольних концентратів сировини демонструє, що сполуки, які «виходять» в інтервалі 7.1 - 13.9 хв. є флавоноїдами (рис. 2).

Аналіз хімічного складу продукту переробки (продукції) ЛЗ «Proteflazidum®» був проведений, зокрема на наявність пектинових речовин та біофлавоноїдів. Екстрагування біологічно активних сполук з шроту проводили водно-етанольним розчином з масовою часткою спирту етилового 85 %.

Було досліджено, що діючими речовинами Proteflazidum® є флавоноїди і флавоноїдні глікозиди, що утворюють комплекси наступного складу: [Трицин, Трицин - 7-О або 8-С глікозид]: [Лютеолін - 7-О або 8-С глікозид] Apigenin, Apigenin - 7 - О глікозид або 8 - С глікозид] в кількості 7.4 - 8.5 % від маси сухого залишку готового лікарського засобу.

Також було виявлено (в термінах сухої речовини): домішки глікозидів кверцетину і Рамназину (до 0.07% за вагою); амінокислоти (4.5-5.5% за вагою); цукри та карбонові кислоти (7.0% до 8.0 wt. %); нат-

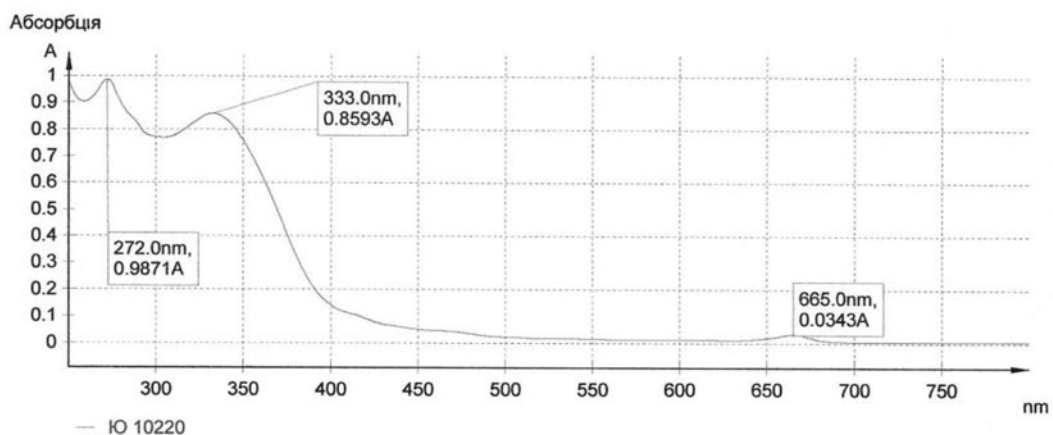


Рис 1. Спектр поглинання водно-етанольного екстракту Herba Deschampsia Caespitosa L. і Herba Calamagrostis Epigeios L., що входять до складу «Proteflazidum®» (Електронна спектроскопія, EAS).

Fig. 1. Absorption spectrum of the water-ethanol extract of the Herba Deschampsia Caespitosa L. and the Herba Calamagrostis Epigeios L., which are part of "Proteflazidum®" (Electron spectroscopy, EAS).

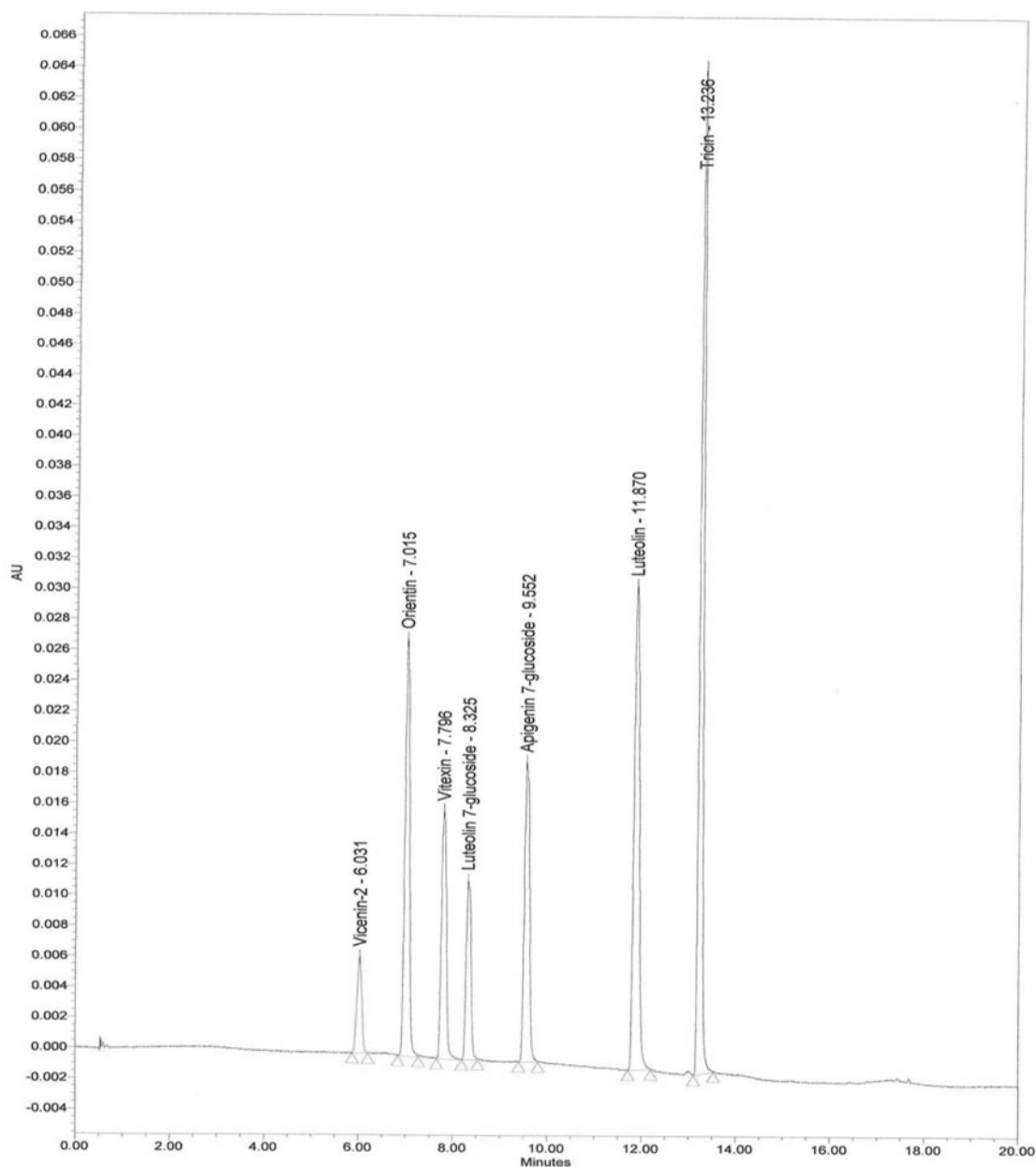


Рис. 2. Електронні спектри поглинання агліконів і їхніх глікозидів, що входять до складу шроту ЛЗ «Proteflazidum®». (Високоєфективна швидкісна рідинна хроматографія, UPLC).

Fig. 2. Electronic absorption spectra of aglycones and their glycosides, which are part of MP "Proteflazidum®" meal. (High-performance liquid chromatography, UPLC).

целюлози А и Б и др.) до 100 мас.%, при масовій частці сухого залишку готового лікарського засобу від 0,7 до 2 % мас. Вміст спирту етилового становив: від 85 % до 90 % об. частки.

З метою ідентифікації з'єднань використовували методи тандемної маспектрометрії високоєфективної рідинної хроматографії (англ., Tandem-mass-spectrometer UPLC-MS/MS; WATER, USA). Показано, що флавоноїдні з'єднання досліджуваних трав представляють клас флавоноїдів, вільне положення С-3. Ідентифіковано трицин, апігенін, лутеолін (рис 3.).

ural polymers (pectins, chlorophylls, hemicelluloses A and B, etc.) up to 100 wt. %, with a mass fraction of the dry residue of the finished medicinal product from 0.7 to 2 wt. %. The content of ethyl alcohol was: from 85 % to 90 % by volume.

In order to identify the compounds, the method of tandem mass spectrometry of high-performance liquid chromatography (English, Tandem mass-spectrometer UPLC-MS/MS; WATER, USA) was used. It was shown that the flavonoid compounds of the studied herbs represent the class of Flavonoids, free position C-3. Tricin, Apigenin, Luteolin were identified (Fig. 3).

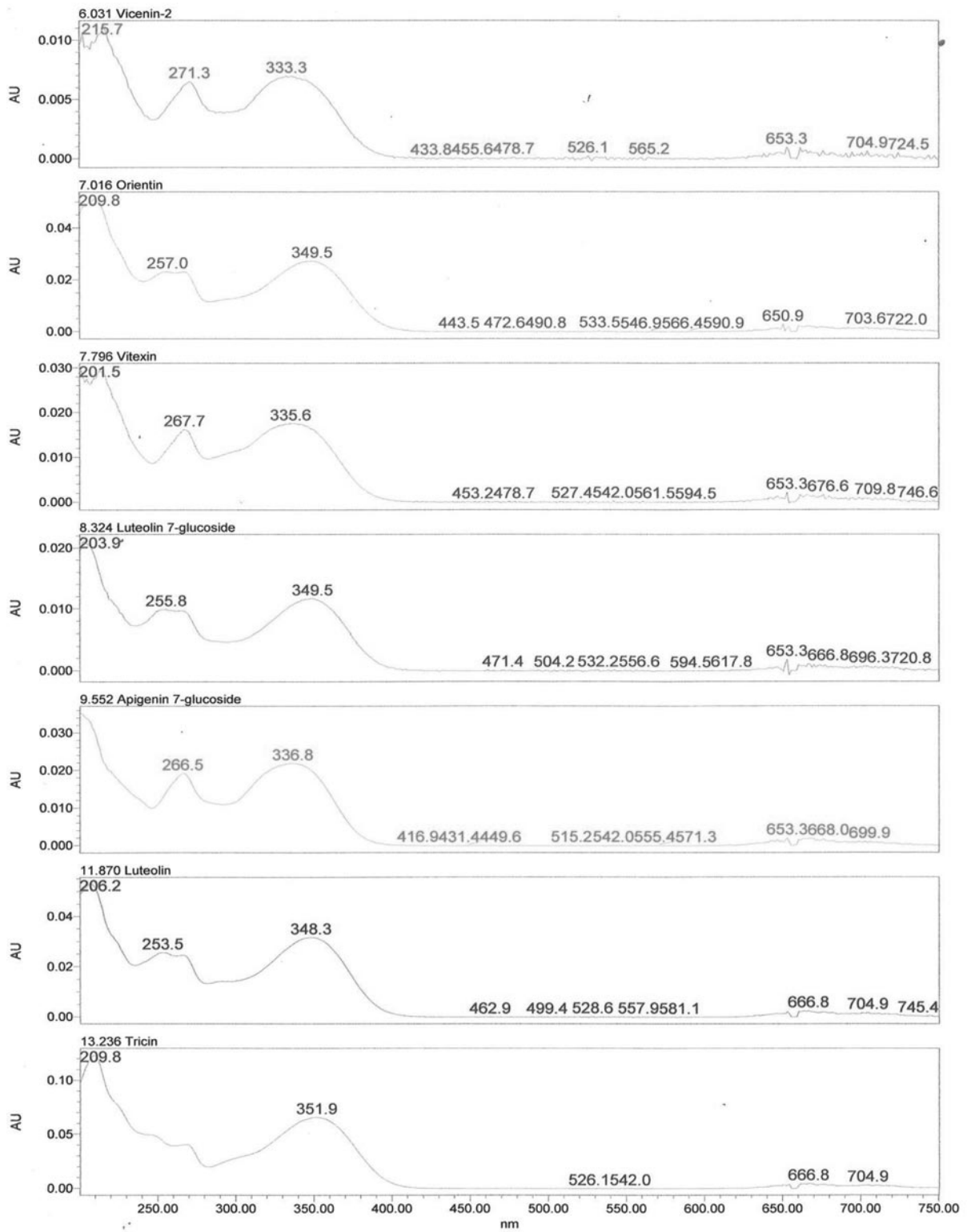


Рис. 3. Хроматограми наявних агліконів та їхніх глікозованих форм, що входять до складу шроту «Proteflazidum®» (Високоєфективна швидкісна рідинна хроматографія, UPLC).

Fig. 3. The chromatograms of available aglycones and their glycosylated forms, which are included in the meal of the "Proteflazidum®" (High-performance liquid chromatography, UPLC).

Аналіз хроматограф зі спектрами поглинання вказує на наявність у досліджуваному зразку шроту набору органічних сполук з однаковим характером електронних спектрів поглинання, що можна зафіксувати у вигляді довгохвильового максимуму поглинання в інтервалі 337-352 нм з плечем в інтервалі 265-272 нм. Аналіз літературних даних свідчить, що такі електронні спектри поглинання характерні для флавоноїдних сполук [4-6].

Для виробництва ЛЗ «Proteflazidum®» та при розробці рецептур імуномодельючих засобів на основі продуктів його відходів проводять контроль безпечності та якості рослинної сировини: *Herba Deschampsia Caespitosa L.* і *Herba Calamagrostis Epigeios L.*

Фактичне значення вмісту пестицидів (Гама-ГХЦГ, гептахлор, алдрин, ДДЕ, ДДД, ДДТ) в рослинній сировині становило <0,02 мг/кг, що відповідає вимогам Європейської Фармакопеї (2.8.13,ГХ,ДФУ 2.0.Т.1).

Масова частка афлатоксину В1 у складі рослинної сировини становила рівень, що був нижче за межу кількісного визначення (<0,001). Випробування проводились імуноферментним аналізом згідно з МВ №15-14.

На основі вищевказаного хімічного аналізу та літературного пошуку Товариство з обмеженою відповідальністю «НВК «Екофарм» розробило збалансовані за біологічно активними речовинами рецептури добавок дієтичних: «Імунофлазід Лайт» (сироп), «Імунофлазід Про» (капсули), які містять у своєму складі необхідну кількість БАР, підтверджує якість продукту та його здатність забезпечити спрямовану дію як імуномодулятора (адаптогена). Кожну партію продукції досліджено за показниками безпечності. Випробування добавок дієтичних за показниками безпечності проводились в ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» (м. Київ). Результати випробувань наведено в табл. 3-8.

Одночасно з вищевказаними роботами розроблялися рецептури інших добавок дієтичних, засобів косметичних профілактичних, а також дезінфікуючих, що містили в якості детоксиканту – пектинові речовини, які були отримані з відходу виробництва ЛЗ «Proteflazidum®» [4-6].

Встановлено, що нові асортиментні групи продукції належать до малонебезпечних речовин при нанесенні на шкіру (4 клас небезпеки, не виявляють шкірно-подразнюючих, шкірно-резорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей, не подразнюють слизову оболонку очей. Рідка фаза, що була виділена з відходів виробництва ЛЗ «Proteflazidum®», також була використана при розробці рецептур засобів дезінфікуючих для шкіри рук на основі спирту.

Analysis of a chromatograph with absorption spectra indicates the presence in the studied meal sample of a set of organic compounds with the same character of electronic absorption spectra, which can be recorded in the form of a long-wave absorption maximum in the range of 337-352 nm with a shoulder in the range of 265-272 nm. The analysis of literature data shows that such electronic absorption spectra are characteristic of flavonoid compounds [4-6].

For the production of the MP "Proteflazidum®" and for the development of recipes of immunomodulating agents based on its waste products, the safety and quality of the plant raw materials: *Herba Deschampsia Caespitosa L.* and the grass of the *Herba Calamagrostis Epigeios L.* are carried out.

The actual value of the content of pesticides (Gamma-HCCG, heptachlor, aldrin, DDE, DDD, DDT) in the plant material was <0.02 mg/kg, which meets the requirements of Eur. Pharm. (2.8.13, GC, DFU 2.0.T. 1). The mass fraction of Aflatoxin B1 in the plant raw material was below the limit of quantification (<0.001). The tests were carried out by enzyme immunoassay according to MV No. 15-14.

On the basis of the above chemical analysis and literature search, the limited liability company "NVC "Ekopharm" has developed formulations of dietary supplements balanced in terms of biologically active substances: "Immunoflazid Light" (syrup), "Immunoflazid Pro" (capsules), containing the required amount BAS, which confirms the quality of the product and its ability to provide a targeted effect as an immunomodulator (adaptogen). Each batch of products is examined for safety indicators. Testing of dietary supplements for safety indicators was carried out at the SE Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after academician L.I. Bear of the Ministry of Health of Ukraine" (Kyiv). The test results are given in table. 3-8.

Simultaneously with the above-mentioned works, recipes of other dietary supplements, preventive cosmetic products, and disinfectants were developed, which contained pectin substances as a detoxifier, which were obtained from the production waste of the MP "Proteflazidum®" [4-6].

It was established that the new assortment groups of products belong to low-hazard substances when applied to the skin (4th class of danger, do not show skin-irritating, skin-resorptive and sensitizing properties, do not irritate the mucous membrane of the eyes. The liquid phase that was isolated from the waste of the MP "Proteflazidum®" was also used in the development of formulations of alcohol-based hand sanitizers.

Таблиця 1 / Table 1

**Результати випробувань трави Щучника дернистого (лат., *Herba Deschampsia Caespitosa* L.) за вмістом свинцю, кадмію, арсену /
The results of tests of the grass Pike-core (lat., *Herba Deschampsia Caespitosa* L.) for the content of lead, cadmium, arsenic**

Показник / Indicator	Вимоги НД, ДФУ 2.0. / Requirements of RD, SFU 2.0	НД / RD	Фактичне значення / Actual value, mg/kg	Похибка, мг/кг / Error, mg/kg	Результат відповідно до НД / Relation to the RD
Свинець / Plumbum	≤ 5,0 ppm (5 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	0,17	0,01	відповідає / corresponds
Кадмій / Cadmium	≤ 1,0 ppm (1 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	<0,004	—	відповідає / corresponds
Арсен / Arsen	≤ 0,1 ppm (0,1 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	<0,02	—	відповідає / corresponds

Примітка/Note:

НД – нормативна документація / regulatory documentation (RD);
ДФУ 2.0. – Державна фармакопея України / SFU 2.0. – State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0.;
BS EN 13805:2014 Foodstuffs. Determination. Of trace elements. Pressure digestion.
ДСТУ (State Standard) ISO 11885:2005 "Water quality. Determination of 33 elements by the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma".

Таблиця 2 / Table 2

**Результати випробувань трави Віїника наземного (лат., *Herba Salamagrostis Epigeios* L.) за вмістом свинцю, кадмію, арсену /
The results of tests of the ground warrior grass (lat., *Herba Salamagrostis Epigeios* L.) for the content of lead, cadmium, and arsenic**

Показник / Indicator	Вимоги НД, ДФУ 2.0. / Requirements of RD, SFU 2.0	НД / RD	Фактичне значення / Actual value, mg/kg	Похибка, мг/кг / Error, mg/kg	Результат відповідно до НД / Relation to the RD
Свинець / Plumbum	≤ 5,0 ppm (5 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	0,24	0,03	відповідає / corresponds
Кадмій / Cadmium	≤ 1,0 ppm (1 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	<0,004	—	відповідає / corresponds
Арсен / Arsen	≤ 0,1 ppm (0,1 mg/kg)	BS EN 13805:2014, ДСТУ ISO 11885:2005	<0,02	—	відповідає / corresponds

Примітка/Note:

НД – нормативна документація / regulatory documentation (RD)
ДФУ 2.0. – Державна фармакопея України / SFU 2.0. – State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0.
BS EN 13805:2014 Foodstuffs. Determination. Of trace elements. Pressure digestion.
ДСТУ (State Standard) ISO 11885:2005 "Water quality. Determination of 33 elements by the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma".

Таблиця 3 /Table 3

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазід Лайт» (сироп), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом токсичних елементів (свинцю, кадмію, ртуті, арсену) / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Light" (syrup), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of toxic elements (lead, cadmium, mercury, arsenic)

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	НД / RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), mg/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог) / The tests result in relation to the stated requirements
Свинець / Plumbum	mg/kg	≤0,5	МІ.С3.7.2.01-017	<0,3	—	відповідає / corresponds
Кадмій / Cadmium	mg/kg	≤0,03	МІ.С3.7.2.01-017	<0,03	—	відповідає / corresponds
Ртуть / Mercury	mg/kg	≤0,01	МІ.С3.7.2.01-018	<0,01	—	відповідає / corresponds
Арсен / Arsen	mg/kg	≤0,05	МІ.С3.7.2.01-018	<0,04	—	відповідає / corresponds

Таблиця 4 /Table 4

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазід Лайт» (сироп), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом пестицидів / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Light" (syrup), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of pesticides

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	НД / RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), Bq/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог) / The tests result in relation to the stated requirements
Гексахлорциклогексан (гама-ізомер) / Hexachlorocyclohexane (gamma isomer)	mg/kg	≤0,1	ДСТУ EN 12393-1:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
Гептахлор / Heptachlor	mg/kg	не доп./ not allowed	ДСТУ EN 12393-1:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
Алдрин / Aldrin	mg/kg	не доп./ not allowed	ГОСТ 30349-96	<0,01	—	відповідає / corresponds
ДДТ та його метаболіти / DDT and its metabolites						
4,4'-ДДЕ / DDE	mg/kg	≤0,1	ДСТУ EN 12393-2:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
4,4'-ДДД / DDD	mg/kg			<0,01	—	відповідає / corresponds
4,4'-ДДТ / DDT	mg/kg			<0,01	—	відповідає / corresponds

Таблиця 5 /Table 5

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазід Лайт» (сироп), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом радіонуклідів (¹³⁷цезію (¹³⁷Cs) та ⁹⁰стронцію (⁹⁰Sr)) / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Light" (syrup), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of radionuclides (¹³⁷cesium (¹³⁷Cs) and ⁹⁰strontium (⁹⁰Sr))

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	НД / RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), Bq/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог /The tests result in relation to the stated requirements
Питома активність ¹³⁷ цезію (¹³⁷ Cs) / Specific activity ¹³⁷ cesium (¹³⁷ Cs)	Бк/кг Bq/kg	≤200	МІ.12-04-99	6,2	±2,5	відповідає / corresponds
Питома активність ⁹⁰ стронцію (⁹⁰ Sr) / Specific activity of ⁹⁰ strontium (⁹⁰ Sr)	Бк/кг Bq/kg	≤50	МІ.12-05-99	9,1	±3,6	відповідає / corresponds

Таблиця 6 /Table 6

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазід Про» (капсули), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом токсичних елементів (свинець, кадмій, ртуть, арсен) / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Pro" (capsules), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of toxic elements (lead, cadmium, mercury, arsenic)

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	НД / RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), Bq/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог /The tests result in relation to the stated requirements
Плюмбум / Plumbum	mg/kg	≤6,0	МІ.С3.7.2.01-017	<0,3	—	відповідає / corresponds
Кадмій / Cadmium	mg/kg	≤1,0	МІ.С3.7.2.01-017	<0,03	—	відповідає / corresponds
Ртуть / Mercury	mg/kg	≤0,1	МІ.С3.7.2.01-018	0,03	±0,006	відповідає / corresponds
Арсен / Arsen	mg/kg	≤0,5	МІ.С3.7.2.01-018	<0,1	—	відповідає / corresponds

Таблиця 7 / Table 7

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазид Про» (капсули), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом пестицидів / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Pro" (capsules), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of pesticides

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	Заявлені вимоги згідно з НД / Declared requirements according to RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), Bq/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог / The tests result in relation to the stated requirements
Гексахлорциклогексан (гама-ізомер) / Hexachlorocyclohexane (gamma isomer)	mg/kg	≤0,1	ДСТУ EN 12393-1:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
Гептахлор / Heptachlor	mg/kg	не доп./ not allowed	ДСТУ EN 12393-1:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
Алдрин / Aldrin	mg/kg	не доп./ not allowed	ГОСТ 30349-96	<0,01	—	відповідає / corresponds
ДДТ та його метаболіти / DDT and its metabolites						
4,4'-ДДЕ / DDE	mg/kg	≤0,1	ДСТУ EN 12393-2:2003	<0,01	—	відповідає / corresponds
4,4'-ДДД / DDD	mg/kg			<0,01	—	відповідає / corresponds
4,4'-ДДТ / DDT	mg/kg			<0,01	—	відповідає / corresponds

Обговорення. Коли йдеться про адаптогени, ми можемо побачити різні формулювання цього терміну. Так, за даними українського Комpendіуму адаптогени (лат. *adaptogena*, *adaptatio* — пристосування, грец. *Genos* – рід) — це препарати переважно рослинного, тваринного і синтетичного походження, які чинять мало специфічну загально-тонізуючу дію на функції ЦНС, ендокринну регуляцію, обмін речовин і підвищують адаптацію організму до несприятливих умов [7].

Посилаючись на Велику українську енциклопедію, ми знайдемо інше визначення: адаптогени – фармакологічна група препаратів природного або штучного походження, здатних підвищувати стійкість організму до шкідливих впливів будь-якої природи (біологічних, хімічних, фізичних). Найчастіше виявляють тонізуючу і стимулюючу дію на організм. З погляду хімічної науки адаптогенами можуть бути полісахариди, глікопептиди, глікозиди, флавоноїди.

Обидва наведені визначення відповідають суті та призначенню адаптогенів – сприяти пристосуванню організмів до несприятливих і шкідливих впливів довкілля.

Discussion. When it comes to adaptogens, we can see different formulations of this term. Thus, according to the Ukrainian Compendium, adaptogens (lat. *adaptogena*, *adaptatio* — adaptation, Greek. *Genos* — genus) are preparations mainly of plant, animal, and synthetic origin, which have a slightly specific general tonic effect on the functions of the central nervous system, endocrine regulation, metabolism, and increase adaptation organism to adverse conditions [7].

Referring to the Great Ukrainian Encyclopedia, we will find another definition: adaptogens - a pharmacological group of drugs of natural or artificial origin capable of increasing the body's resistance to harmful effects of any nature (biological, chemical, physical). Most often, they have a tonic and stimulating effect on the body. From the point of view of chemical science, polysaccharides, glycopeptides, glycosides, flavonoids can be adaptogens.

Both of the above-mentioned definitions correspond to the essence and purpose of adaptogens - to facilitate the adaptation of organisms to adverse and harmful effects of the environment.

Результати випробувань добавки дієтичної «Імунофлазід Про» (капсули), виготовленої згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови», за вмістом радіонуклідів: ¹³⁷цезію (¹³⁷Cs) та ⁹⁰стронцію (⁹⁰Sr) / Test results of the dietary supplement "Immunoflazid Pro" (capsules), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions", according to the content of radionuclides: ¹³⁷cesium (¹³⁷Cs) and ⁹⁰strontium (⁹⁰Sr)

Показник / Indicator	Одиниця вимірювання / Unit of measurement	Заявлені вимоги згідно з НД / Declared requirements according to RD	Метод випробувань / Test method	Результат випробувань / Test result	Невизначеність вимірювань / Uncertainty of measurements, U (k=2, P=0,95), Bq/kg	Результат випробувань (по відношенню до заявлених вимог /The tests result in relation to the stated requirements
Питома активність ¹³⁷ цезію (¹³⁷ Cs) / Specific activity ¹³⁷ cesium (¹³⁷ Cs)	Бк/кг Bq/kg	≤200	МІ.12-04-99	12,6	±5,0	відповідає / corresponds
Питома активність ⁹⁰ стронцію (⁹⁰ Sr) / Specific activity of ⁹⁰ strontium (⁹⁰ Sr)	Бк/кг Bq/kg	≤50	МІ.12-05-99	9,0	±3,6	відповідає / corresponds

Залежно від походження розрізняють адаптогени:

а) рослинного походження (женьшень, елеутерокок, лимонник, обліпіха, квітковий пилок, левзея, зелена кава, родіола рожева, імбир, аралія, астрагал, золототисячник);

б) тваринного походження (бджолине маточне молочко, прополіс, панти північного оленя);

в) мінеральні речовини органічного походження (мумію); синтетичні (такі як оксіетиламонію метилфеноксіацетат).

Переважно такі препарати малотоксичні, але, як і всі інші стимулятори, повинні використовуватися з відповідною обережністю [8].

У відповідні періоди розвитку медицини автори по-різному обґрунтовували своє тлумачення поняття «адаптогени» [9-12].

Розглядаючи термін «адаптогени» з позиції сучасної токсикології як сфери науково-практичної діяльності, адаптогени – хімічні речовини природного походження, що діють на всіх рівнях організації життя, мають здатність підтримувати високий рівень стійкості організму до дії різноманітних за своєю природою шкідливих чинників навколишнього середовища, зокрема до чинників (хімічного, біологічного, радіаційно-ядерного походження), що, в тому числі, мають екстремальний характер.

Depending on the origin, adaptogens are distinguished:

a) of plant origin (for example, ginseng, eleuthero-coccus, lemon tree, sea buckthorn, flower pollen, leuzea, green coffee, rhodiola rosea, ginger, aralia, astragalus, goldenrod);

b) of animal origin (bee royal jelly, propolis, reindeer antlers);

c) mineral substances of organic origin (mumiyo); synthetic (such as oxyethylammonium methylphenoxacetate).

In most cases, such drugs are low-toxic, but, like all other stimulants, should be used with appropriate caution [8].

In different periods of the development of medicine, the authors justified their interpretation of the concept of "adaptogens" in different ways [9-12].

Considering the term "adaptogens" from the standpoint of modern toxicology as a field of scientific and practical activity, adaptogens are chemical substances of natural origin that act at all levels of the organization of life, have the ability to maintain a high level of resistance of the body to the action of various inherently harmful environmental factors, in particular to factors (chemical, biological, radiation-nuclear ori-

Будучи хімічними речовинами, адаптогени мають взаємодіяти з живим організмом за принципом «ефект-відповідь» у певному безпечному діапазоні. Однак, за своєю природою вони здатні формувати як підвищення, так і зниження стійкості організму до дії шкідливого чинника, що супроводжується розширенням або звуженням діапазону захисно-приспосувальних можливостей організму. Отже, створення дієвих засобів, здатних цілеспрямовано впливати на рівень адаптаційних можливостей організму людини є актуальною проблемою сучасної токсикології.

Відомим засобом для підвищення рівня адаптації організму людини є ЛЗ «Proteflazidum®» – протівірусний, з імуномодуючими властивостями. Він має доведену протівірусну дію, що в поєднанні з адаптаційними властивостями надає йому унікальну цінність в умовах пост Чорнобильської катастрофи та поширення коронавірусної інфекції 2019-nCoV.

Попередні результати досліджень хімічного складу етанольного екстракту трави Щучника дернистого (лат., *Herba Deschampsia Caespitosa L.*) та трави Війника наземного (лат., *Herba Calama-grostis Epigeios L.*) та їх центрифугату (шроту) показали наявність в них біологічно активних речовин, що надають цінних властивостей як самому ЛЗ «Proteflazidum®», який є спиртовим розчином екстрактивних речовин цих трав, так і продуктам, до рецептур яких входять біологічно активні речовини, отримані з відходів його виробництва. Так, доведено, що для ефективності та безпечності ЛЗ «Proteflazidum®» його спиртовий розчин повинен містити флавоноїди (не менше 0,32 мг/см³ у перерахунку на рутин) та карбонові кислоти (не менше 0,30 мг/см³ у перерахунку на яблучну кислоту) [13-16].

Флавоноїди та інші БАП, що входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*; сприяють активності місцевого імунітету шляхом вивільнення лактоферину, секреторного імуноглобуліну А, лізоциму та С3 компоненту комплементу; індують синтез ендогенних α - та γ -інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції; проявляють антиоксидантну активність; є модуляторами апоптозу, підсилюють дію апоптоїндукуючих речовин та активують каспазу 9, чим сприяють елімінації уражених вірусом клітин [17-19].

Доклінічні та клінічні дослідження ЛЗ «Proteflazidum®» довели протівірусну дію препарату, зокрема було визначено, що флавоноїди, які входять до його складу, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*.

Випробування проводились в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та інших акредитова-

gin), which, including, are of an extreme nature. Being chemical substances, adaptogens should interact with a living organism according to the "effect-response" principle in a certain safe range. However, by their nature, they are able to form both an increase and a decrease in the body's resistance to the action of a harmful factor, which is accompanied by an expansion or narrowing of the range of the body's protective and adaptive capabilities. In connection with this, the creation of effective means capable of purposefully influencing the level of adaptation capabilities of the human body is an urgent problem of modern toxicology.

Proteflazidum®, an antiviral MP with immunomodulatory properties, is a well-known tool for increasing the level of adaptation of the human body. The tool has a proven antiviral effect, which, in combination with adaptive properties, gives it a unique value in the post-Chernobyl disaster and the spread of the 2019-nCoV corona-virus infection.

Preliminary results of studies of the chemical composition of the ethanol extract of the grass Pike sod (Latin, *Herba Deschampsia Caespitosa L.*) and the grass of the ground warrior (Latin, *Herba Calamagrostis Epigeios L.*) and their centrifuge (meal) showed the presence of biologically active substances in them that provide valuable properties of both the MP "Proteflazidum®", which is an ethanol solution of the extractive substances of these herbs, and products whose recipes include biologically active substances obtained from the waste of its production. Thus, it has been proven that for the effectiveness and safety of the drug "Proteflazidum®", its alcoholic solution must contain flavonoids (at least 0.32 mg/cm³ in terms of rutin) and carboxylic acids (at least 0.30 mg/cm³ in terms of malic acid) [13-16].

Flavonoids and other BASs included in the preparation suppress the replication of DNA and RNA viruses both *in vitro* and *in vivo*; contribute to the activity of local immunity by releasing lactoferrin, secretory immunoglobulin A, lysozyme and C3 complement component; induce the synthesis of endogenous α - and γ -interferons, which increases the body's non-specific resistance to viral and bacterial infections; exhibit antioxidant activity; are modulators of apoptosis, enhance the effect of apoptosis-inducing substances and activate caspase 9, thereby contributing to the elimination of cells affected by the virus [17-19].

Preclinical and clinical studies of the drug "Proteflazidum®" proved the antiviral effect of the drug, in particular, it was determined that the flavonoids, which are part of the drug, inhibit the replication of DNA and RNA viruses both *in vitro* and *in vivo*.

The tests were conducted at the State University "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky National Academy of

них установах. За результатами досліджень встановлено: ЛЗ «Proteflazidum®» ефективний щодо вірусів простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів; вірусів оперізувального герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусів герпесу 4-го типу (вірусу Епштейна – Барр), гострої та хронічної активної форм; вірусів герпесу 5-го типу (цитомегаловірусу). ЛЗ «Proteflazidum®» добре зарекомендував себе при лікуванні та профілактиці грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу.

Сьогодні у складі комплексного лікування ЛЗ «Proteflazidum®» використовується проти гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу, а також при етіотропній терапії легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN₁ та CIN₂), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми.

Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірус специфічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази та нейрамінідази. Препарат має імунотропні властивості, захищає слизові оболонки, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С3 компонент комплементу).

Також ЛЗ «Proteflazidum®» є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня. Це підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій, а також має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, запобігаючи накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин, зменшуючи інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих умов довкілля.

Засіб є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптоіндукуючих речовин та активує каспазу 9, сприяючи елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій. Препарат є лікарським засобом і має протипоказання, зокрема щодо підвищеної чутливості до його компонентів, а також виразки шлунка або дванадцятипалої кишки [8-10].

ЛЗ «Proteflazidum®» – етанольний екстракт рослинної сировини (зелених частин диких злакових рослин сімейства Gramineae, родів Calamagrostis Adans и Deschampsia Beauv, який містить біологічно активні речовини поліфармакологічної дії, що мають антивірусні, інтерферонні, апоптозомодулюючі та антиоксидантні властивості. (PCTWO2004/058285; PCT/UA2015/000101).

Використовуючи густу рослину масу, після додаткової обробки Товариство з обмеженою відповідальністю «НВК «Екофарм» виготовило

Sciences of Ukraine" and other accredited institutions. Based on the results of the research, it was established that: MP "Proteflazidum®" is effective against herpes simplex viruses of the 1st and 2nd types; herpes zoster and chicken pox viruses (Herpes Zoster, 3rd type); herpes viruses of the 4th type (Epstein-BASr virus), acute and chronic active forms; herpes viruses of the 5th type (cytomegalovirus). MP "Proteflazidum®" has proven itself well in the treatment and prevention of influenza and other SARS, including pandemic strains of influenza.

Today, Proteflazidum® is used against hepatitis B and C as part of complex treatment; viral, bacterial, fungal infections, their associations (chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, etc.); HIV infection and AIDS, as well as in the etiotropic therapy of mild and moderate forms of cervical dysplasia (CIN1 and CIN2) caused by papillomavirus infection, including oncogenic strains. It has been proven that the mechanism of direct antiviral action consists in the inhibition of virus-specific enzymes – DNA and RNA polymerases, thymidine kinase, reverse transcriptase and neuraminidase. The drug has immunotropic properties, protects mucous membranes, normalizing indicators of local immunity (lactoferrin, secretory immunoglobulin A, lysozyme and complement component C3).

Also, Proteflazidum® is an inducer of the synthesis of endogenous α - and γ -interferons to a physiologically active level. It increases the body's non-specific resistance to viral and bacterial infections, and also has antioxidant activity, inhibits the course of free radical processes, preventing the accumulation of lipid peroxidation products, strengthening the antioxidant status of cells, reducing intoxication, promotes the recovery of the body after an infection and adaptation to adverse environmental conditions.

Medicinal product is an apoptosis modulator, enhances the effect of apoptosis-inducing substances and activates caspase 9, contributing to the elimination of virus-affected cells and the primary prevention of chronic diseases against the background of latent viral infections. The drug is a medicine and it has contraindications, in particular, with regard to increased sensitivity to the components of the drug, as well as stomach or duodenal ulcers [8-10].

MP "Proteflazidum®" is an ethanol extract of plant raw materials (green parts of wild cereal plants of the Gramineae family, genera Calamagrostis Adans and Deschampsia Beauv), which contains biologically active substances of polypharmacological action, which have antiviral, interferon, apoptosis-modulating and antioxidant properties. (PCTWO 2004/058285; PCT /UA 2015/000101).

Using thick plant mass, after additional processing, the limited liability company "NVK "Ekofarm" pro-

добавки дієтичні «Імунофлазід Лайт» (сироп), «Імунофлазід Про» (капсули).

Випробувані зразки добавок дієтичних «Імунофлазід Лайт» (сироп), «Імунофлазід Про» (капсули), виготовлені згідно з ТУ У 10.8-25589583-001:2020 «Добавки дієтичні. Технічні умови» на виробничих потужностях: Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський район, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116 (особистий реєстраційний номер потужності — r-UA-22-13-866), за вмістом токсичних елементів та радіонуклідів відповідають вимогам ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи у біологічно активних добавках», затверджених постановою головного державного санітарного лікаря України від 20.04.2001р. № 131 та ГН 6.6.1.1-130-2006 "Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs , ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді», затверджених наказом МОЗ України від 03.05.2006 р. за № 256.

«Імунофлазід Лайт» (сироп) – 1 мл сиропу містить екстракт суміші трав у кількості, еквівалентній не менше 0,0035 мг суми флавоноїдів у перерахунку на рутин; розчинник - вода очищена, підсолоджувач – сорбіт (E420), згущувач – пропіленгліколь (E1520), консервант – натрію сульфїт (E 221).

«Імунофлазід Про» (капсули) – 1 тверда желатинова капсула містить 380 мг олійного розчину екстракту суміші трав, що еквівалентно не менше 0,16 мг суми флавоноїдів у вигляді ліпідних комплексів; наповнювач – олія соняшникова рафінована, антиоксидант – бутилгідроксіанізол (E320).

Після додаткової обробки рослинних відходів, виробництва ЛЗ «Proteflazidum®» отримано пектиновмісну масу, що була використана в рецептурах засобів косметичних профілактичних у вигляді масок та засобів гігієнічних профілактичних для догляду за волоссям та тілом, що мали, завдяки наявності пектинових речовин, високу здатність до видалення зі шкіри та волосся іонів важких металів та радіонуклідів [4, 5, 6].

Рецептури даних засобів розроблялись у відповідності до Патенту України на винахід №111546 «Спосіб прогнозування повноти видалення поліхлорованих біфенїлів з поверхні шкіри людини в досліді *in vitro* при обґрунтуванні рецептур засобів зовнішньої детоксикації» [20].

Отриману пектиновмісну сировину використано в рецептурах інших добавок дієтичних, завдяки чому вони набували властивостей не тільки джерел біологічно-активних речовин, макро- та мікроелементів для підтримки фізіологічного стану організму людини, а й властивості детоксиканту-іонообміннику. Адже кальцій-пектатний комплекс доставляє в організм людини іони кальцію в доступній для засвоєння формі, натомість видаляючи іони важких металів та радіонукліди, Цей факт дуже важливий в умовах ендogenous та екзогенного забруднення навколишнього середо-

duced dietary supplements "Immunoflazid Light" (syrup), "Immunoflazid Pro" (capsules).

Tested samples of dietary supplements "Immunoflazid Light" (syrup), "Immunoflazid Pro" (capsules), manufactured according to TU U 10.8-25589583-001:2020 "Dietary supplements. Technical conditions" at production facilities: Ukraine, 30070, Khmelnytskyi region, Shepetivskyi district, village Ulashanivka, str. Shevchenko, 116 (personal capacity registration number - r-UA-22-13-866), in terms of the content of toxic elements and radionuclides, they meet the requirements of GN 4.4.8.073-2001 "Temporary hygienic standards for the content of chemical and biological contaminants in biologically active additives", approved by the decision of the chief state sanitary doctor of Ukraine dated 04.20.2001. No. 131 and GN 6.6.1.1-130-2006 "Permissible levels of the content of radionuclides ^{137}Cs , ^{90}Sr in food and drinking water", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.03.2006 under No. 256. "Immunoflazid Light" (syrup) - 1 ml of syrup contains an extract of a mixture of herbs in an amount equivalent to at least 0.0035 mg of the sum of flavonoids in terms of rutin; solvent-purified water, sweetener – sorbitol (E420), thickener – propylene glycol (E1520), preservative – sodium sulfite (E 221).

"Immunoflazid Pro" (capsules) - 1 hard gelatin capsule contains 380 mg of an oil solution of the extract of a mixture of herbs, which is equivalent to at least 0.16 mg of the amount of flavonoids in the form of lipid complexes; filler - refined sunflower oil, antioxidant - butylhydroxyanisole (E320).

After additional processing of plant waste, the production of the MP "Proteflazidum®", a pectin-containing mass was obtained, which was used in the formulations of preventive cosmetic products in the form of masks and hygienic preventive products for hair and body care, which, due to the presence of pectin substances, had a high ability to remove heavy metal ions and radionuclides from the skin and hair [4, 5, 6].

The recipes of these products were developed in accordance with the Patent of Ukraine for the invention No. 111546 "Method of predicting the completeness of removal of polychlorinated biphenyls from the surface of human skin in an *in vitro* experiment when substantiating the recipes of external detoxification products" [20].

The obtained pectin-containing raw materials were used in the recipes of other dietary supplements, due to which they acquired the properties of not only sources of biologically active substances, macro- and microelements for maintaining the physiological state of the human body, but also the properties of an ion-exchange detoxifier. Since the calcium-pectate complex delivers to the body human calcium ions in a form available for assimilation, instead removing heavy metal ions and radionuclides. This fact is very

вища, особливо після Чорнобильської катастрофи, а також при застосуванні для відновлення організму нарко- та алкоголь залежних хворих, в умовах інтенсивного лікування.

Засоби дезінфікуючі для рук з вмістом спирту та екстрактивних біологічно активних речовин шроту трави Щучника дернистого (лат., *Herba Deschampsia Caespitosa L.*) та трави Війника наземного (лат., *Herba Calamagrostis Epigeios L.*), завдяки збалансованим рецептурам, набувають бактерицидних, фунгіцидних, віруліцидних та туберкулоцидних властивостей.

Наявність у рецептурі вищевказаних засобів біологічноактивних речовин обумовило довготривале безпечне використання для шкіри людини спиртовмісної продукції в умовах поширення коронавірусної інфекції 2019-nCoV. Розроблені засоби дезінфікуючі повинні відповідати вітчизняному законодавству, проходити випробування щодо ефективності, якості у відповідності до національних і міжнародних стандартів та підлягають реєстрації на території України [21-24].

Використання рослинних відходів технологічного процесу виробництва ЛЗ «Proteflazidum®», зокрема трави Щучника дернистого (лат., *Herba Deschampsia Caespitosa L.*) та трави Війника наземного (лат., *Herba Calamagrostis Epigeios L.*) у вигляді біологічно доступної форми пектину, флавоноїдів та інших біологічно-активних речовин у рецептурах засобів косметичних профілактичних, засобів для дезінфекції шкіри рук та добавок дієтичних надало вищезначеним засобам властивості детоксикантів як для зовнішнього, так і для внутрішнього використання.

Висновки

1. Дослідження хімічного складу етанольного екстракту сировини ЛЗ «Proteflazidum®» та відходу його виробництва дозволило визначити їх склад та масову частку флавоноїдних сполук, агліконів трицину, апігеніну, лютеоліну, амінокислот, цукрів, карбонових кислот, природних полімерів (пектинових речовин, хлорофілів А і В, геміцелюлози), що є підґрунтям для подальшого використання дослідженої сировини у складі рецептур засобів з імунотулюючими і адаптогенними властивостями.

2. Наявність у складі технологічно перероблених відходів ЛЗ «Proteflazidum®» широкого спектру біологічно активних речовин відкриває перспективи створення на їх основі нового асортименту рецептур засобів косметичних профілактичних для шкіри та волосся; для дезінфекції шкіри рук, а також інших рецептур для створення засобів зовнішньої детоксикації організму від шкідливих чинників навколишнього середовища.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

important in conditions of endogenous and exogenous pollution of the environment, especially after the Chernobyl disaster, as well as when used to restore the body of drug- and alcohol-dependent patients, in conditions of intensive treatment.

Disinfectants for hands containing alcohol and extractive biologically active substances of the herb meal of the sod pike (Latin, *Herba Deschampsia Caespitosa L.*) and the grass of the ground warrior (Latin, *Herba Calamagrostis Epigeios L.*), thanks to the balanced formulations, acquire bactericidal, fungicidal, virulicidal and tuberculocidal properties. The presence of biologically active substances in the formulation of the above-mentioned means determined the long-term safe use of alcohol-containing products for human skin in the conditions of the spread of the 2019-nCoV corona-virus infection. The developed disinfectants must comply with domestic legislation, pass efficiency and quality tests in accordance with national and international standards and be subject to registration on the territory of Ukraine [21-24]. The use of plant waste from the technological process of the production of the MP "Proteflazidum®", in particular the grass of the sod pike (*Herba Deschampsia Caespitosa L.*) and the grass of the ground warrior (*Herba Calamagrostis Epigeios L.*) in the form of biologically available forms of pectin, flavonoids and other of biologically active substances in the formulations of cosmetic prophylactics, means for disinfecting the skin of the hands and dietary supplements gave the above-mentioned means the properties of detoxifiers for both external and internal use.

Conclusions

1. The study of the chemical composition of the ethanol extract of the raw material of the MP "Proteflazidum®" and its production waste made it possible to determine their composition by mass fraction of flavonoid compounds, aglycons: Tricin, Apigenin, Luteolin, amino acids, sugars, carboxylic acids, natural polymers (pectin substances, chlorophylls A and B, hemicellulose), which is the basis for the further use of the studied raw materials in the composition of formulations of agents with immunomodulatory and adaptogenic properties.

2. The presence of a wide range of biologically active substances in the composition of the technologically processed waste of Proteflazidum® pharmaceuticals opens up the prospects of creating a new range of formulations of preventive cosmetic products for skin and hair based on them; means for disinfecting the skin of hands and other recipes for creating means for external detoxification of the body from harmful environmental factors.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Вивчення та розробка проекту тимчасової фармакопейної статті на препарат рослинного походження Протефлазид®. Дослідження гострої токсичності та кумулятивної дії» (Звіт про науково-дослідну роботу) / НПО «ЕКОРЕГІО-ЕТХі», НДІ фармакології і токсикології. К., 1996. 40 с.
2. Вивчення і розробка проекту тимчасової фармакопейної статті на препарат рослинного походження Протефлазид®. Дослідження підгострої і хронічної токсичної дії препарату Протефлазид® (ДХ) (Звіт про науково-дослідну роботу) / НПО «ЕКОРЕГІО-ЕТХі», НДІ фармакології і токсикології. К., 1996. – 42 с.
3. Вивчення препарату Протефлазид® відповідно до вимог до ветеринарних і медичних препаратів і підготовка НТД для надання на затвердження Кабміном і апробацію. Вивчення безпеки препарату Протефлазид® за показниками місцевоподразнювальної, алергічної, ембріотоксичної і мутагенної дій. (Звіт про науково-дослідну роботу) / Національний медичний університет, НПО «Екорегіо-ЕТХі». К., 1997. – 36 с.
4. Проданчук НГ, Строй АН, Худайкулова ОА. Наукове обґрунтування способу видалення полі хлорованих біфенілів (ПХБ) і солей важких металів з поверхні шкіри. Тези доповіді VIII Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини» (4-9 червня 2007, Київ). 33 с.
5. Бобильова ОО, Калашніков АА, Худайкулова ОО, Жмїнько ПГ, Васецька ОП, Вовк КВ, Роїк ОМ, Чекменьова ОВ, Павленко ІП, Перегуда ОЛ. Нові технології створення засобів, здатних підвищувати рівень адаптаційних можливостей організму людини в умовах пост Чорнобильської катастрофи та поширення коронавірусної інфекції 2019-nCoV. Український журнал військової медицини. Том 2. 1.2021 (додаток). Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досвід військових формувань у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС через призму сучасних радіаційних і хімічних загроз». Київ, 15-16 квітня 2021:37-8.
6. Худайкулова ОА. Перспективы использования низкоэтерифицированных пектиновых веществ в составе косметических средств специального назначения. Провизор. 1999; 15-16. 81 с.
7. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. К., 2015; URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2632/adaptogeni>. (Дата звернення: 23.08.2022).
1. Vyvchennia ta rozrobka proektu tymchasovoi farmakopeinoi statii na preparat roslynnoho pokhodzhennia Proteflazid®. Doslidzhennia hostroi toksychnosti ta kumuliatyvnoi dii» (Zvit pro naukovo-doslidnu robotu) / NPO «EKOREHIO-ETKHi», NDI farmakolohii i toksykolohii. – K., 1996. – 40 s.
2. Vyvchennia i rozrobka proektu tymchasovoi farmakopeinoi statii na preparat roslynnoho pokhodzhennia Proteflazid®. Doslidzhennia pidhostroi i khronichnoi toksychnoi dii preparatu Proteflazid® (DKh) (Zvit pro naukovo-doslidnu robotu) / NPO «EKOREHIO-ETKHi», NDI farmakolohii i toksykolohii. – K., 1996. – 42 s.
3. Vyvchennia preparatu Proteflazid® vidpovidno do vymoh do veterynarykh i medychnykh preparativ i pidhotovka NTD dlia nadannia na zatverdzhennia Kabminom i aprobatsiiu. Vyvchennia bezpeky preparatu Proteflazid® za pokaznykamy mistsevopodrazniuvainoi, alerhichnoi, embriotoksychnoi i mutahennoi dii. (Zvit pro naukovo-doslidnu robotu) / Natsionalnyi medychnyi universytet, NPO «Ekorehio-ETKHi». – K., 1997. – 36 s.
4. Prodanchuk NH, Stroi AN, Khudaikulova OA. Naukove obgruntuvannia sposobu vydalennia poli khlorovanykh bifeniliv (PKhB) i solei vazhkykh metaliv z poverkhni shkiry. Tezy dopovidei VIII Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni problemy toksykolohii. Bezpeka zhyttiediialnosti liudyny» (4-9 chervnia 2007, Kyiv). 33 s.
5. Bobylova OO, Kalashnikov AA, Khudaikulova OO, Zhminko PH, Vasetska OP, Vovk KV, Roik OM, Chekmenova OV, Pavlenko IP, Perekhuda OL. Novi tekhnolohii stvorennia zasobiv, zdatnykh pidvyshchuvaty riven adaptatsiinykh mozhlyvostei orhanizmu liudyny v umovakh post Chornobylskoi katastrofy ta poshyrennia koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV. Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny. Tom 2. 1.2021 (dodatok). Materialy Naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Dosvid viiskovykh formuvan u likvidatsii naslidkiv avarii na Chornobylskii AES cherez pryzmu suchasnykh radiatsiinykh i khimichnykh zahroz». Kyiv, 15-16 kvitnia 2021:37-8.
6. Khudaikulova OA. Perspektivy ispol'zovaniya nizkoeterifitsirovannykh pektinovikh veschestv v sostave kosmeticheskikh sredstv spetsial'nogo naznacheniya // Provizor. 1999; 15-16. 81 s.
7. Kompendium 2015 — lekarstvennye preparaty / Pod red. V.N. Kovalenko. — K., 2015;. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2632/adaptogeni>. (Data zvernennia: 23.08.2022).

8. Адаптогени. Велика українська енциклопедія. Електронний ресурс. URL:<https://vue.gov.ua/Адаптогени>. (Дата звернення: 23.08.2022).
9. Brekhman I I, Dardymov IV. New Substances of Plant Origin which Increase Nonspecific Resistance // Annual Review of Pharmacology. 1969; 9: 419–30.
10. Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action // Phytomedicine. 2009;6 (4): 287–300.
11. Шабанов П Д, Ганапольский В П, Зарубина И В и др. Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств. Нейронауки. 2006; 2. (3): 43–8.
12. Чекман І С та ін. Фармакологія. Вінниця; Нова книга. 2017: 783 с.
13. Бурлака І С. Фармакогностичне вивчення *Calamagrostis epigeios* (L.) Roth. і *Deschampsia espitosa* (L.) Beauv: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02; - X, 2013. 22 с. Бібліогр. : с. 18-9.
14. Kislichenko VS, Burlakal S, Uliana Vladimirovna Karpiuk. Flavonoids from the Aerial Part of *Calamagrostis Epigeios*. Chemistry of Natural Compounds 49(1). DOI: 10.1007/s10600-013-0532-1.
15. *Calamagrostis Epigeios* (L.) Roth in Page R D M. The Plant List with literature. Institute of Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow. Checklist data set <https://doi.org/10.15468/btkum2> accessed via GBIF.org on 2022-08-08. URL: <https://www.gbif.org/ru/species/118783407>.
16. *Deschampsia espitosa* (L.) P. Beauv. in GBIF Secretariat (2021). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist data set <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2022-08-08. URL: <https://www.gbif.org/ru/species/2703136>.
17. Nigel C. Veitch, Renée J. Grayer. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. Nigel C., Veitch and Renee J. Grayer // Nat. Prod. Rep. 2008, V.25, pp. 555-611. DOI: 10.1039/C1NP00044F
18. U Justesen, P Knuthsen, T Leth. Quantitative analysis of flavonols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photodiode array and mass spectrometric detection. J. Chromatogr. A. 1998, V. 799, pp. 101-110. DOI: 10.1016/S0021-9673(97)01061-3
19. Cai H, Steward W P, Gescher A J Determination of the putative cancer chemopreventive flavonetic in plasma and tissues of mice by HPLC with UV-visible detection. Biomed.
8. Adaptogeny. Velyka ukrainska entsyklopediia. Elektronnyi resurs. URL:<https://vue.gov.ua/Adaptogeny>. (Data zvernennia: 23.08.2022).
9. Brekhman II, Dardymov IV. New Substances of Plant Origin Which Increase Nonspecific Resistance // Annual Review of Pharmacology. 1969; 9: 419–30.
10. Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action // Phytomedicine. 2009;6(4):287–300.
11. Shabanov PD, Ganapol'skii VP, Zarubina IV. i dr. Metabolicheskii aktivator trekrezan: izuchenie adaptogennykh i immunomoduliruyuschikh svoistv. Neironauki. 2006; 2. (3): 43–8.
12. Chekman I S. and others. Pharmacology. Vinnytsia; New book. 2017: 783 p.
13. Burlaka IS. Pharmacognostic study of *Calamagrostis epigeios* (L.) Roth. and *Deschampsia espitosa* (L.) Beauv: autoref. thesis ... candidate pharmacy Sciences: 15.00.02; - X, 2013. 22 p. Bibliogr. : with. 18-9.
14. Kislichenko VS, Burlakal S, Uliana Vladimirovna Karpiuk. Flavonoids from the Aerial Part of *Calamagrostis Epigeios*. Chemistry of Natural Compounds 49(1). DOI: 10.1007/s10600-013-0532-1.
15. *Calamagrostis Epigeios* (L.) Roth in Page R D M. The Plant List with literature. Institute of Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow. Checklist data set <https://doi.org/10.15468/btkum2> accessed via GBIF.org on 2022-08-08. URL: <https://www.gbif.org/ru/species/118783407>.
16. *Deschampsia espitosa* (L.) P. Beauv. in GBIF Secretariat (2021). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist data set <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2022-08-08. URL: <https://www.gbif.org/ru/species/2703136>.
17. Nigel C. Veitch, Renée J. Grayer. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. Nigel C., Veitch and Renee J. Grayer // Nat. Prod. Rep. 2008, V.25, pp. 555-611. DOI: 10.1039/C1NP00044F
18. U Justesen, P Knuthsen, T Leth. Quantitative analysis of flavonols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photodiode array and mass-spectrometric detection. J. Chromatogr. A. 1998, V. 799, pp. 101-110. DOI: 10.1016/S0021-9673(97)01061-3
19. Cai H, Steward W P, Gescher A J Determination of the putative cancer chemopreventive flavonetic in plasma and tissues of mice by HPLC with UV-visible detection. Biomed.

- Chromatogr. 2005, V.19: 518-22. DOI: 10.1002/bmc.473
20. Патент України на винахід №111546 «Спосіб прогнозування повноти видалення полі хлорованих біфенїлів з поверхні шкіри людини в дослідї *in vitro* при обґрунтуванні рецептур засобів зовнішньої детоксикації», автори Іванець ВГ, Гайдїн ОВ, Крук В І, Подрушняк АЄ, Проданчук МГ, Худайкулова ОО, Ющенко ОВ. Зареєстровано в державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.05:16 р.
21. Порядок державної реєстрації (перереєстрації) дезінфекційних засобів (Постанова Кабінету Міністрів України від 03.07.2006 р. зі змінами № 178 від 14.03.2018 р.; № 232 від 25.03.2020 р.)
22. DSTU EN 1040:2004. Засоби хїмічні дезінфекційні та антисептичні. Основна бактеріцидна активність. Частина 1. Метод випробування та вимоги (стадія 1) (EN 1040:1997, IDT). Електронний ресурс. Режим доступу: http://docs.dbn.co.ua/4016_1583178494154.html.
23. DSTU EN 1275:2004. Засоби хїмічні дезінфекційні та антисептичні основна фунгіцидна активність. Метод випробування та вимоги (стадія 1) (EN 1275:1997, IDT). Електронний ресурс. Режим доступу: https://budstandart.ua/normativ-document.html?id_doc=53724.
24. OECD 407 (OESD Guideline for the Testing of Chemicals Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents). Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.oecd.org/chemical-safety/testing/37478478.pdf>.
- Chromatogr. 2005, V.19, pp. 518-522. DOI: 10.1002/bmc.473
20. Patent Ukrainy na vynakhid №111546 «Sposib prohnouzuvannia povnoty vydalennia poli khlorovanykh bifeniliv z poverkhni shkiry liudyny v doslidi invitro pry obgruntuvanni retseptur zasobiv zovnishnoi detoksykatsii», avtory Ivanets VH, Haidin OV, Kruk V I, Podrushniak AIE, Prodanchuk MH, Khudaikulova OO, Yushchenko OV. Zareiestrovano v derzhavnomu reiestri patentiv Ukrainy na korysni modeli 10.05.16 r.
21. Poriadok derzhavnoi reiestratsii (perereiestratsii) dezinfektsiinykh zasobiv (Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 03.07.2006 r. zi zminamy № 178 vid 14.03.2018 r.; № 232 vid 25.03.2020 r.)
22. DSTU EN 1040:2004. Zasoby khimichni dezinfektsiini ta antyseptychni. Osnovna bakterytsydnaktyvnist. Chastyina 1. Metod vyprovovuvannia ta vymohy (stadiia 1) (EN 1040:1997, IDT). Elektronnyi resurs. Rezhym dostupu: http://docs.dbn.co.ua/4016_1583178494154.html.
23. DSTU EN 1275:2004. Zasoby khimichni dezinfektsiini ta antyseptychni osnovna funhitsuynaaktyvnist. Metod vyprovovuvannia ta vymohy (stadiia 1) (EN 1275:1997, IDT). Elektronnyi resurs. Rezhym dostupu: https://budstandart.ua/normativ-document.html?id_doc=53724
24. OECD 407 (OESD Guideline for the Testing of Chemicals Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents). Electronic resource. Access mode: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/37478478.pdf>.

Відомості про авторів

Калашніков Андрій Андрійович – доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хїмічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Адреса: Україна, 03680, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6. ORCID:0000-0003-0269-4870.

Курділь Наталія Віталіївна – к.мед.н., заступник директора ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хїмічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: Україна, 03127, Київ, вул. Героїв оборони, 6. E-mail: kurdil_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X.

Худайкулова Ольга Олексіївна – провідний спеціаліст відділу ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хїмічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: Україна, 03127, Київ, вул. Героїв оборони, 6. ORCID:0000-0003-3156-8208.

Зульфїгаров Олег Султанович – к.х.н., завідувач науково-дослідної лабораторії ТОВ «НБК «Екофарм». Адреса: Україна, Київ, 03045, вулиця Набережно-Корчуватська, 136 Б. ORCID: 0000-0001-5765-3705.

Петрашенко Ганна Іванівна – к.мед.н., вчений секретар, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хїмічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: Україна, 03127, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6.

Атаманюк Віктор Павлович – директор департаменту з розвитку, ВАТ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», м. Київ, Україна. Тел.: E-mail: jkmufllbyff@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0269-4870.

Петрашенко Ганна Іванівна – к.мед.н., вчений секретар ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хїмічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: Україна, 03127, Київ, вул. Героїв оборони, 6. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

Жмілько Петро Григорович – доктор біологічних наук, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології та медикобіологічних досліджень» ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Адреса: Україна, 03680, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

Гринько Алла Петрівна – к.х.н., ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Адреса: Україна, 03680, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6. ORCID: 0000-0002-2865-0385.

Зульфїгаров Артур Олегович – к.х.н., старший викладач кафедри загальної та неорганічної хімії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Адреса: Україна, 03056, Київ, пр. Перемоги, 37. ORCID: 0000-0003-2840-0607.

Павленко Ірина Петрівна – провідний інженер лабораторії аналітичної хімії ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Адреса: Україна, 03680, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6. ORCID: 0000-0002-7975-1506.

Козачко Ірина Олександрівна – провідний мікробіолог відділу «Інститут екогієни і токсикології пестицидів та агрохімікатів», ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Адреса: Україна, 03680, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2022 р.

Information about the authors

Andrey Kalashnikov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-0269-4870.

Natalia Kurdil – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. E-mail: kurdil_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X.

Olga Khudaikulova – senior researcher of the department of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3156-8208.

Oleg Zulfigarov – Candidate of chemical sciences, head of the scientific research laboratory of NVK "Ekofarm" LLC. Address: Ukraine, Kyiv, 03045, Naberezhno-Korchuvatska Str., 136 B. 37. ORCID: 0000-0001-5765-3705.

Hanna Petrashenko – Candidate of Medical Sciences, scientific secretary of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

Viktor Atamanyuk – Director of the Development Department, OJSC Scientific and Production Company Ecopharm, Kyiv, Ukraine. Phone: E-mail: jkmuflybyff@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0269-4870.

Hanna Petrashenko – Candidate of Medical Sciences, scientific secretary of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

Peter Zhminko – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department "Institute of Experimental Toxicology and Medico-biological Research" of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

Alla Grynko – Candidate of chemical sciences, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-2865-0385.

Artur Zulfigarov – PhD (candidate of chemical sciences), senior lecturer of the chair of general and inorganic chemistry of the National Technical University of Ukraine "Ihor Sikorskyi Kyiv Polytechnic Institute". Address: Ukraine, 03056, Kyiv, Peremohy Ave., 37. ORCID: 0000-0003-2840-0607.

Iryna Pavlenko – leading engineer of the laboratory of analytical chemistry of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7975-1506.

Iryna Kozachko – leading microbiologist of the Department "Institute of Ecohygiene and Toxicology of Pesticides and Agrochemicals", of the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine.

Received August, 01, 2022.