

С. А. КОТОВ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),Т. М. ГОНТОВА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,А. Г. КОТОВ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>), д-р фарм. наук, ст. наук. співроб.<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків<sup>2</sup> Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків**АСПЕКТИ ПРОЕКТУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ  
ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ  
СИРОВИНИ****Ключові слова:** череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки, фітохімічний дизайн, фітофармакологічний дизайн, коефіцієнт кореляції СпірменаS. A. KOTOV <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),T. M. GONTOVA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),A. G. KOTOV <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv<sup>2</sup> State Enterprise «Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines», Kharkiv**DESIGN ASPECTS OF THE COMBINED MEDICINAL PRODUCT WITH  
MULTIFUNCTIONAL ACTION BASED ON HERBAL DRUGS****Key words:** bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaf and flowers, phytochemical design, phytopharmacological design, Spirmen's coefficient of correlation

Комбіновані рослинні лікарські засоби для лікування і профілактики алергічних захворювань – перспективні замінники «класичних» препаратів, блокаторів H-1 гістамінових рецепторів 1-го і 2-го покоління, у зв'язку з їхньою низькою токсичною дією, практичною відсутністю побічних реакцій організму і великою сировинною базою для виробництва. Крім того, вони можуть бути використані як дієтичні добавки (ДД) та джерела поживних речовин з фізіологічним ефектом, що нормалізують функціонування систем захисту організму [1]. До складу такої комбінації може входити лікарська рослинна сировина (ЛРС) із бактерицидною, протиалергічною (зокрема десенсибілізуючою), протизапальною дією (наприклад: ожина, фіалка, череда, коров'як, бузина, лопух та ін.), з антисклеротичною та спазмолітичною дією (наприклад: ліщина, буркун, береза, шипшина, гінкго, глід, спаржа та ін.), з репаративною та імунокоригуючою дією (наприклад: солодка, женьшень, календула, оман, алое, ехінацея та ін.) [2–5]. Безсумнівим плюсом є те, що наведені рослини є добре вивченими і для науково обґрунтованого проектування лікарського рослинного препарату (ЛРП) можна використовувати літературно-логічні методи, такі, як описано в роботах [6, 7]. У разі розроблення препаратів передбачуваний ефект впливу на організм тієї чи іншої ЛРС автори пов'язували з наявністю в її складі біологічно активних речовин (БАР), тобто використовували так званий дизайн фітопрепарату, а саме фітофармакологічний дизайн препарату (ФФД) і фітохімічний дизайн препарату (ФХД). Запропоновані ФФД і ФХД дали змогу авторам більш наочно і впорядковано співвіднести структури діючих сполук із різними видами їх активності. Умовно ці терміни можна розшифрувати так: ФФД – проекція наукових знань про фармакологічні властивості, а також використання в народній медицині ЛРС на передбачуваний ЛРП; ФХД – проекція наукових знань про хімічний склад ЛРС на передбачуваний ЛРП.

Однак оцінка передбачуваної дії сумарного ЛРП не обмежується базовими літературними і емпіричними даними щодо кількісного вмісту певних груп БАР в цій ЛРС і такими самими даними про їх фармакологічну дію. Маючи ці, здавалося б, не-

© Колектив авторів, 2021

зрівнянні величини (кількісно оцінюється тільки хімічний склад), складно говорити про передбачувану ефективність майбутнього ЛРП без будь-яких експериментальних фармакологічних досліджень. Останні, на сучасному етапі, є досить витратними як за часом, так і за вартістю навіть для однокомпонентного ЛРП. Тому для отримання попередніх даних і використовуються літературно-логічні методи і/або системно-порівняльний аналіз інформації, які не завжди дають змогу впевнено прогнозувати фармакологічний ефект. Це може бути пов'язано з тим, що:

а) залежність фармакологічних ефектів БАР із рослин може бути пряма (серцеві глікозиди конвалії – кардіотонічна дія та ін.), тобто від вмісту в ЛРС конкретних БАР із доведеним видом фармакологічної дії;

в) ефект визначається сукупністю БАР (наприклад, есцин, ескулін гіркокаштана кінського плодів – при лікуванні варикозного розширення вен);

с) в більшості випадків – відомий фармакологічний ефект, але не доведено які саме БАР і/або їх сума його спричинюють (наприклад, флавоноїди, іридоїди, сапоніни та ін. собачої кропиви трави – седативна, спазмолітична, гіпотензивна дія);

д) певний ефект базується на різних БАР однієї і тієї самої ЛРС (наприклад, гіперичин зі звіробою трави – заспокійливий ефект, сума фенольних сполук (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти тощо) – капіляророзміцнювальний, протизапальний, сечогінний та ін.) [8].

Окрім того, у випадку з комбінованим (сумарним) ЛРП ця неможливість впевненого прогнозу пов'язана, по суті, з призначенням одночасно декількох ЛРС, які самі по собі є ЛРП. Тобто ми стикаємося з таким явищем, як поліпрагмазія (одночасне призначення багатьох лікарських засобів) [9].

Деякі автори застосовують, досить вдало, статистичні методи обробки літературно-логічної інформації (системно-порівняльного аналізу інформації). Наприклад, метод лінійної кореляції зі застосуванням експертної кількісної оцінки (ЕКО) фармакологічної активності (ФА) рослинних компонентів, запропонованої А. Я. Кобзар [10].

**Метою** нашої роботи став пошук шляхів науково обґрунтованого проектування за допомогою літературно-логічних і статистичних методів аналізу комбінованого засобу поліфункціональної, зокрема десенсибілізуючої, дії на основі череди трироздільної (*Bidens tripartita* L.), календули (*Calendula officinalis* L.) та глоду (*Crataegus curvisepala* L.), який нормалізує функціонування систем захисту організму, підвищує неспецифічну резистентність організму, нормалізує імунний статус.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під час розроблення ФХД різних комбінацій ЛРС було використано відомості про вміст у ЛРС флавоноїдів, оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, антоціанів, білків/амінокислот.

Як статистичний метод обробки літературно-логічної інформації (системно-порівняльного аналізу) було використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Для наочності і складання матриці для розрахунків за основу взятий підхід розроблення та складання дизайну препарату з використанням для ФФД даних літератури, наведених у [11–13] і для ФХД – у [14–18]. Рисунки зроблено з використанням досвіду, наведеному в [19].

Експериментальні дані з хімічного складу БАР одержано з використанням методик [20] і уніфікованих методик, описаних в ДФУ [21].

### **Результати дослідження та обговорення**

Виявлення взаємозв'язків між явищами – одна з головних задач статистичного аналізу. Якщо відомо, що один процес залежить від іншого, то на перший можна

впливати через другий і, навіть, якщо причинно-наслідковий зв'язок відсутній, то за зміною одного показника можна передбачити зміну іншого. Такий підхід як доповнення у разі розроблення дизайну сумарного ЛРП, зокрема для лікування і профілактики алергічних захворювань, нам здався перспективним. Нами було використано статистичний метод аналізу, а саме визначення кореляційної залежності за допомогою коефіцієнта Спірмена. Коефіцієнт кореляції Спірмена є ранговим, тобто для оцінки сили зв'язку використано не чисельні значення досліджуваних БАР і ЕКО ФА компонентів ЛРП, а відповідні їм ранги. Крім того, при розрахунках було враховано відповідність складу комбінованого ЛРП.

Коефіцієнт кореляції Спірмена обчислюється за формулою:

$$\rho = 1 - 6 \cdot \frac{\sum d^2}{n^3 - n},$$

де  $d^2$  – сума квадратів різниць між рангами;

$n$  – кількість ознак, які брали участь в ранжируванні.

Значимість коефіцієнта рангової кореляції Спірмена обчислюється за формулою:

$$T_{kp} = t(\alpha, k) \cdot \sqrt{\frac{1 - \rho^2}{n - 2}},$$

де  $n$  – обсяг вибірки;

$\rho$  – вибірковий коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;

$t(\alpha, k)$  – критична точка двосторонньої критичної області, яку знаходять за таблицями критичних точок розподілу Стюдента, за рівнем значущості  $\alpha$  і числа ступенів свободи  $k = n - 2$ .

Якщо значення  $\rho$  близькі до 1 (0,95–0,99 при  $p > T_{kp}$ ), зв'язок між ознакою  $Y$  і фактором  $X$  сильний і прямий, коефіцієнт рангової кореляції статистично значущий і ранговий кореляційний зв'язок між оцінками за двома тестами значущий; при значеннях, які коливаються від 0,54–0,67 (при  $p < T_{kp}$ ), зв'язок між ознакою  $Y$  і фактором  $X$  помірний і прямий, коефіцієнт рангової кореляції статистично не значущий і ранговий кореляційний зв'язок між ознаками за двома тестами незначущий.

Для демонстрації застосовності методу лінійної кореляції із використанням експертної кількісної оцінки (ЕКО ФА), було обрано комбінований ЛРП, що розробляється, до складу якого входять досить вивчені і фармакопейні рослини, такі як череди трава (*Bidens tripartita* L.) – 5–7 частин, календули квітки (*Calendula officinalis* L.) – 2,5–3,5 частин, глоду листя і квітки (*Crataegus curvisepala* L.) – 0,5–1,5 частин [22], які теоретично в комбінації можуть проявляти протиалергічну (зокрема десенсибілізуючу) дію і поліпшувати імунний статус організму.

#### *Розроблення фітохімічного дизайну комбінованого лікарського рослинного препарату*

Під час розроблення ФХД різних комбінацій ЛРС було використано відомості про вміст у ЛРС таких БАР як: флавоноїди, оксикоричні кислоти, поліфеноли, тритерпени, антоціани, білки/амінокислоти, полісахариди, які окремо і в сукупності можуть мати такі види фармакологічної активності як загальнозміцнювальна, протизапальна, репаративна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, жовчогінна, імуностимулювальна та інші. Частина зі вказаних БАР визначалася експериментальним шляхом, частина – в результаті пошуку даних у літературі [13–18]. У табл. 1 наведено інформацію про вміст (у %) цих БАР у ЛРС, яка входить до складу комбінованого ЛРП, а також у 3-х комбінаціях ЛРС, які охоплюють можливий діапазон складу комбінованого ЛРП.

**Фітохімічний дизайн комбінованого лікарського рослинного препарату і його деяких комбінацій**

БАР ЛРС	Ч*	Н*	Г*	Вміст БАР в комбінаціях ЛРП, у %												Відхилення, %
				6:3:1				5:3,5:1,5				7:2,5:0,5				
				Ч	Н	Г	Σ	Ч	Н	Г	Σ	Ч	Н	Г	Σ	
Флавоноїди	1,0	0,4	2,0	0,6	0,1	0,2	0,9	0,5	0,1	0,3	0,9	0,7	0,1	0,1	0,9	—
Оксикоричні кислоти	1,2	1,3	1,5	0,7	0,4	0,2	1,3	0,6	0,5	0,2	1,3	0,8	0,3	0,1	1,2	± 5
Поліфеноли	1,4	1,3	2,1	0,8	0,4	0,2	1,4	0,7	0,4	0,3	1,4	1,0	0,3	0,1	1,4	—
Тритерпени	1,4	1,7	2,0	0,8	0,5	0,2	1,5	0,7	0,6	0,3	1,6	1,0	0,4	0,1	1,5	± 4
Антоціани	0,5	0,5	2,7	0,3	0,2	0,3	0,8	0,3	0,2	0,4	0,9	0,4	0,1	0,1	0,6	± 22
Білки/аміно-кислоти	3,0	3,0	3,5	1,8	0,9	0,4	3,1	1,5	1,1	0,5	3,1	2,1	0,8	0,2	3,1	—
Полісахариди	4,0	4,0	3,0	2,4	1,2	0,3	3,9	2,0	1,4	0,5	3,9	2,8	1,0	0,1	3,9	—

Примітка:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.

З даних табл. 1 видно, що найбільше відхилення (крім антоціанів) спостерігається у складі оксикоричних кислот і тритерпеноїдному складі досліджуваних комбінацій (5% і 4% відповідно), і це навряд чи може, навіть теоретично, вплинути на фармакологічну дію комбінованого ЛРП. Несподівано велике відхилення від середнього значення ( $\pm 22\%$ ), виявилось у вмісті антоціанів. Однак з огляду на те, що навіть при можливому варіюванні вмісту антоціанів, вони навряд чи значущо вплинуть на таку фармакологічну дію, як десенсибілізуючу, логічним є припущення щодо незначущості впливу вмісту антоціанів на фармакологічну дію комбінованого ЛРП. Таким чином, можна зробити висновок, що за хімічним складом досліджувані комбінації ЛРС практично не відрізняються. Дані ФХД можуть бути використані: для попередньої оцінки біологічної дії; для коригування дозування комбінованого ЛРП або дієтичних добавок на основі комбінованого ЛРП (разової добової дози); під час розроблення методик стандартизації комбінованого ЛРП і навіть для аналітичного забезпечення розробки та затвердження технологічних процесів виробництва комбінованого ЛРП.

*Розроблення фітофармакологічного дизайну комбінованого лікарського рослинного препарату*

На першому етапі під час розроблення ФФД за даними літератури [7–10] було визначено спектри фармакологічної активності кожної з рослин комбінованого ЛРП. На другому етапі за допомогою методу ЕКО була надана кількісна оцінка (КО) фармакологічної активності кожної з рослин, що входять до складу препарату за системою балів. Наприклад, череди трави, яка має антиалергійні властивості, було призначено вищий бал десенсибілізуючої дії, іншим компонентам відповідно менші. Далі аналогічним способом було проранжовано додаткові фармакологічні властивості ЛРС, що входять до складу комбінованого ЛРП: протизапальну, спазмолітичну, судинорозширювальну, гіпотензивну, кардіотонічну, сечогінну, капіляррозміцнювальну, седативну, анагезуючу, репаративну, потогінну, жовчогінну, гепатопротекторну, імуностимулювальну, загальнозміцнювальну, протисвербіжну, що поліпшує обмін речовин (табл. 2).

**Фітофармакологічний дизайн комбінованого лікарського  
рослинного препарату і експертна кількісна оцінка фармакологічної  
активності його компонентів**

ЛРС	Дія																	
	Протизапальна	Спазмолітична	Судинорозширювальна	Гіпотензивна	Кардіотонічна	Сечогінна	Капіляррозміцнювальна	Заспокійлива	Анальгезуюча	Репаративна	Потогінна	Жовчогінна	Гепатопротекторна	Імуностимулювальна	Загальнозміцнювальна	Десенсibilізуюча	Протисвербіжна	Поліпшує обмін речовин
Ч*	10	0,1	0,1	5	3	8	10	5	0,1	5	8	10	8	10	5	10	10	10
Н*	10	10	8	8	8	3	10	8	3	10	0,1	8	8	10	8	0,1	0,1	5
Г*	5	8	10	10	10	10	10	10	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	10	0,1	0,1	8

П р и м і т к а: \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.

На третьому етапі отримані бали було відкориговано (перераховано) відповідно до співвідношення компонентів у складі 3-х різних комбінацій ЛРС, що вивчаються та які охоплюють можливий діапазон складу комбінованого ЛРП. Для кожної дії розраховано середній бал ЕКО ФА (табл. 3).

**Фітофармакологічний дизайн комбінованого лікарського  
рослинного препарату і експертна кількісна оцінка фармакологічної  
активності з урахуванням складу деяких комбінацій**

Фармакологічна дія	Склад комбінацій ЛРС									Середній бал ЕКО
	Ч*	Н	Г	Ч	Н	Г	Ч	Н	Г	
	6	3	1	5	3,5	1,5	7	2,5	0,5	
Протизапальна	6	3	0,5	5	3,5	0,75	7	2,5	0,25	9,50
Спазмолітична	0,06	3	0,8	0,05	3,5	1,2	0,07	2,5	0,4	3,86
Судинорозширювальна	0,06	2,4	1	0,05	2,8	1,5	0,07	2	0,5	3,46
Гіпотензивна	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Кардіотонічна	1,8	2,4	1	1,5	2,8	1,5	2,1	2	0,5	5,20
Сечогінна	4,8	0,9	1	4,0	1,05	1,5	5,6	0,75	0,5	6,70
Капіляророзміцнювальна	6	3	1	5	3,5	1,5	7	2,5	0,5	10,00
Заспокійлива	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Анальгезуюча	0,06	0,9	0,01	0,05	1,05	0,015	0,07	0,75	0,005	0,97
Репаративна	3	3	0,01	2,5	3,5	0,015	3,5	2,5	0,005	6,01
Потогінна	4,8	0,03	0,01	4,0	0,035	0,015	5,6	0,025	0,005	4,84
Жовчогінна	6	2,4	0,01	5	2,8	0,015	7	2	0,005	8,41
Гепатопротекторна	4,8	2,4	0,01	4,0	2,8	0,015	5,6	2	0,005	7,21
Імуностимулювальна	6	3	0,01	5	3,5	0,015	7	2,5	0,005	9,01
Загальнозміцнювальна	3	2,4	1	2,5	2,8	1,5	3,5	2	0,5	6,40
Десенсибілізуюча	6	0,03	0,01	6	0,035	0,015	7	0,025	0,005	6,37
Протисвербіжна	6	0,03	0,01	5	0,035	0,015	7	0,025	0,005	6,04
Поліпшує обмін речовин	6	1,5	0,8	5	1,75	1,2	7	1,25	0,4	8,30

П р и м і т к а:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* – Ч – череди трава, Н – нагідок квітки, Г – глоду листя та квітки.



З даних табл. 3 видно, що так само спостерігаються мінімальні відхилення в балах у 3-х складах у ряду «фармакологічна дія», що підтверджує результати ФХД комбінованого ЛРП.

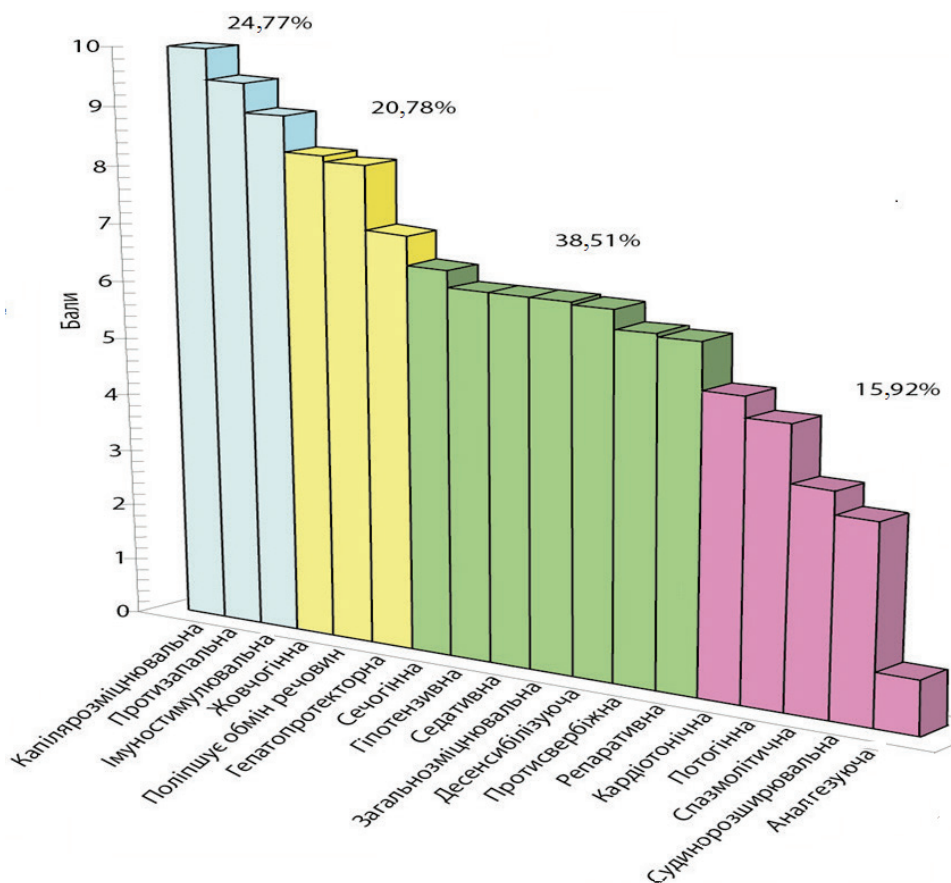


Рис. Діаграма зв'язку основних фармакологічних дій досліджуваних комбінацій лікарської рослинної сировини

Під час аналізу даних табл. 3 виявлено, що основні дії досліджуваних комбінацій (6 і більше балів, див. рисунок) пов'язані з: 1 група (24,8%) – капілярозміцнювальною, протизапальною, імуностимулювальною діями (9–10 балів, сума 28,51 балів); 2 група (20,8%) – жовчогінною, гепатопротекторною, що поліпшує обмін речовин діями (7–8 балів, сума 23,92 бала); 3 група (38,5%) – сечогінною, гіпотензивною, седативною, загальнозміцнювальною, десенсибілізуючою, протисвербіжною, репаративною діями (6–7 балів, сума 44,32 бали).

Такі види дії як спазмолітична, судинорозширювальна, кардіотонічна, потогінна, анальгезуюча (4 група – 15,9%) очікувано виявилися за межами (1–5 балів, сума 18,33 бала), враховуючи що вони безпосередньо не пов'язані з основною фармакологічною дією комбінованого ЛРП.

Таким чином, показники ФФД також можуть бути використані для попередньої оцінки сумарної біологічної дії комбінованого ЛРП.

#### *Дослідження кореляційної залежності «дія–сума БАР»*

Далі було виконано розрахунок кореляційної залежності між КО фармакологічної активності ЛРС у досліджуваних рослинних комбінаціях і вмістом БАР у них, використовуючи ранговий коефіцієнт Спірмена. Одержані дані наведено в табл. 4.

**Кореляційна залежність між кількісною оцінкою фармакологічної активності лікарської рослинної сировини у досліджуваних рослинних комбінаціях і вмістом біологічно активних речовин у них**

Фармакологічна дія	Біологічно активні речовини													
	Флавоно-іди		Оксикорич-ні кислоти		Поліфе-ноли		Тритер-пени		Антоціани		Білки/амі-нокислоти		Полісахар-иди	
	$\rho^*$	$T_{kp}^*$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$	$\rho$	$T_{kp}$
Капіляррозміцню-вальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,370	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Протизапальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Імуностимулю-вальна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Жовчогінна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Гепатопротекторна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Поліпшує обмін речовин	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,370	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Сечогінна	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,880</b>	0,50	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62	<b>0,820</b>	0,62
Гіпотензивна	0,650	0,82	<b>0,982</b>	0,2	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,2	0,352	1,01	<b>0,982</b>	0,2	<b>0,982</b>	0,2
Заспокійлива	0,650	0,82	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,20	0,349	1,01	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,982</b>	0,20
Загальнозміцню-вальна	0,651	0,82	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,970</b>	0,27	<b>0,982</b>	0,20	0,349	1,01	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,982</b>	0,20
Десенсибілізуюча	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Протисвербіжна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,371	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Репаративна	0,394	0,99	<b>0,852</b>	0,56	<b>0,827</b>	0,60	<b>0,852</b>	0,56	0,177	1,0	<b>0,852</b>	0,56	<b>0,852</b>	0,56
Потогінна	0,699	0,77	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,982</b>	0,20	<b>0,999</b>	0,05	0,369	1,0	<b>0,999</b>	0,05	<b>0,999</b>	0,05
Спазмолітична	0,651	0,82	0,356	1,0	0,368	1,0	0,356	1,0	0,380	0,99	0,356	1,0	0,356	1,0
Судинорозширю-вальна	0,654	0,82	0,356	1,0	0,368	1,0	0,356	1,0	0,380	0,99	0,356	1,0	0,356	1,0
Кардіотонічна	0,029	1,07	0,603	0,86	0,562	0,89	0,603	0,86	0,079	1,07	0,603	0,86	0,603	0,86
Аналгезуюча	0,122	1,07	0,549	0,90	0,482	0,94	0,549	0,90	0,230	1,04	0,549	0,90	0,549	0,90

П р и м і т к а:  $n = 3$ ;  $p \leq 0,05$ ; \* –  $\rho$  – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена,  $T_{kp}$  – значимість коефіцієнта.

У результаті було з'ясовано, що для досліджуваних комбінацій ЛРС, які входять до складу передбачуваного комбінованого ЛРП (в діапазоні їх можливого вмісту в композиції), виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність ( $\rho$  від 0,924 до 0,997) між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такими фармакологічними діями, як капіляррозміцнювальна, протизапальна, імуностимулювальна (1 група); жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин (2 група); сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна (3 група); потогінна (4 група), що стало несподіваним позитивним ефектом під час виявлення кореляційної залежності «дія–сума БАР». Дивним виявився так само факт практично повної відсутності кореляційної залежності «дія–флавоноїди» і «дія–антоціани», за винятком сечогінної дії.

Відсутність сильної, прямої і статистично значущою кореляційної залежності між спазмолітичною, судинорозширювальною, кардіотонічною, аналгезуючою діями і вмістом усіх БАР у загальному і цілому виявилася передбачуваною ще на етапі розроблення ФФД (очікувано залишились за межами інтересів).

## Висновки

1. Одержані результати розробки фітохімічного дизайну і фітофармакологічного дизайну, а також дослідження кореляційної залежності «дія–сума БАР» за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, дають змогу припустити перспективність комбінованого ЛРП поліфункціональної дії, що розробляється, в комплексній терапії алергічних захворювань, що супроводжуються зниженням резистентності організму та імуностатусу.

2. Для досліджуваних комбінацій ЛРС, які входять до складу передбачуваного комбінованого ЛРП, виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такими фармакологічними діями, як капілярозміцнювальна, протизапальна, імуностимулювальна, жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин, сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна і потогінна.

## Список використаної літератури

1. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е Вид. Доп. 4. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – С. 256. ISBN 978-966-97390-5-6
2. Kotov S., Gontova T. Precondition to the development of the herbal medicinal product with desensitizing activity. Science and modern pharmaceutical manufacturing: VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement. Kyiv, 21 November, 2019 // Укр. мед. часопис. – 2019. – Т. 2, № 6 (134). – С. 12–13.
3. Szekalska M., Sosnowska K., Tomczykowa M., Winnicka K., Kasacka I., Tomczyk M. In vivo anti-inflammatory and antiallergic activities of cynaroside evaluated by using hydrogel formulations // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – V. 121. – P. 109681. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109681>
4. Uysal S., Ugurlu A., Zengin G. et al. Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 111. – P. 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.058>
5. Čopra-Janićjevića A., Čuluma D., Vidica D. et al. Chemical composition and antioxidant activity of the endemic *Crataegus microphylla* Koch subsp. malyana K. I. Chr. & Janjić from Bosnia // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 113. – P. 75–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.016>
6. Пат. на корисну модель № 49161 України, МПК (2009) A61K36/00. Комбінований лікувально-профілактичний засіб седативно-гіпотензивної дії / Котов А. Г., Гудзенко О. П. – № u2009 09401; Заяв. 14. 09. 2009; Опубл. 26. 04. 2010, Бюл. № 8.
7. Пат. на корисну модель № 49160 України, МПК (2009) A61 K 36/00, A61P 13/00. Засіб для лікування та профілактики сечокам'яної хвороби / Котов А. Г., Гудзенко О. П. – № u2009 09393; Заяв. 14. 09. 2009; Опубл. 26. 04. 2010, Бюл. № 8.
8. Попова Н. В., Литвиненко В. І., Куцян А. С. Лікарські рослини світової флори. Енциклопед. довідник. – Харків: Діса плюс, 2016. – 540 с. ISBN 976-617-73-84-22-8
9. Стречень С. Б. Поліпрагмазія / Фармацевтична енциклопедія. – С. 889. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/889/polipragmaziya>
10. Кобзар А. Я., Гриценко О. М., Карпенко Л. М. Вивчення кореляційної залежності між фармакологічною активністю настоїв та відварів та окремих груп біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини // Фармац. журн. – 1991. – № 2. – С. 72–76.
11. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія. Навч. посіб. – Харків: Друкарня «Мадрид», 2016. – С. 515–519.
12. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А. М. – Київ: УРЕ, 1992. – С. 543.
13. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ННГ). – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 453 с. ISBN 978 92 4 459772 9
14. Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. PDR for herbal medicines. – Montvale: Medical Eco. Co, 2000. – 858 p. ISBN:1-56363-361-2
15. Barnes J., Phillipson J. D., Anderson A. Herbal Medicines. Third ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 721 p. ISBN 978 0 85369 623 0
16. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство *Asteraceae*. – Л.: Наука, 1993. – С. 76.
17. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Hydrangeaceae* – *Haloragaceae*. – Л.: Наука, 1987. – С. 34.
18. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть II. – СПб.: Мир семья-95, 1996. – С. 34.
19. Рев'яцький І. Ю., Барчук О. З. Оптимізація представлення результатів дослідження при використанні методу випадкового балансу із факторами впливу, що мають різні одиниці вимірювання // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 76–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.07>



20. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок // Фармац. журн. – 2017. – № 3–4. – С. 71–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3-4.17.08>

21. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с. ISBN 978-966-96478-9-4

22. Доля В. С., Мозуль В. І., Бородин Л. І., Власенко І. О. Грецькі та латинські терміни в мові медицини і фармації // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/308>

## References

1. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. Dop. 4. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. – S. 256. ISBN 978-966-97390-5-6.

2. Kotov S., Gontova T. Precondition to the development of the herbal medicinal product with desensitizing activity. Science and modern pharmaceutical manufacturing: VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, Kyiv, 21 November, 2019 // Ukr. Med. Chasopys. – 2019. – T. 2, № 6 (134). – S. 12–13.

3. Szekalska M., Sosnowska K., Tomczykowa M., Winnicka K., Kasacka I., Tomczyk M. In vivo anti-inflammatory and antiallergic activities of cynaroside evaluated by using hydrogel formulations // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – V. 121. – P. 109681. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109681>

4. Uysal S., Ugurlu A., Zengin G. et al. Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 111. – P. 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.058>

5. Čopra-Janićijevića A., Čuluma D., Vidica D. et al. Chemical composition and antioxidant activity of the endemic *Crataegus microphylla* Koch subsp. malyana K. I. Chr. & Janjić from Bosnia // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 113. – P. 75–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.016>

6. Pat. na korysnu model № 49161 Ukrainy, MPK (2009) A61K36/00. Kombinovanyi likuvalno-profilaktychnyi zasib sedatyvno-gipotenzynnoi dii / Kotov A. G., Gudzenko O. P. – № u2009 09401; Zaiavl. 14. 09. 2009; Opubl. 26. 04. 2010, Biul. № 8.

7. Pat. na korysnu model № 49160 Ukrainy, MPK (2009) A61 K 36/00, A61P 13/00. Zasib dlia likuvannia ta profilaktyky sechokam'ianoi khvoroby / Kotov A. G., Gudzenko O. P. – № u2009 09393; Zaiavl. 14. 09. 2009; Opubl. 26. 04. 2010, Biul. № 8.

8. Popova N. V., Lytvynenko V. I., Kucanyan A. S. Likarski roslyny svitovoi flori. Entsiklopedychnyi dovidnyk. – Kharkiv: Disa plus, 2016. – 540 s. ISBN 976-617-73-84-22-8

9. Strechen S. B. Polipragmaziya / Farmaceutychna encyklopediya. – S. 889. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/889/polipragmaziya>

10. Kobzar A. Ya., Gritsenko O. M., Karpenko L. M. Vychennia koreliatsiinoi zalezhnosti mizh farmakologichnoyu aktyvnistyu nastoiv ta vidvariv ta okremykh grup biologichno aktyvnykh spoluk z likarskoi roslynnoi syrovyny // Farmats. zhurn. – 1991. – № 2. – S. 72–76.

11. Garna S. V., Vladymyrova I. M., Burd N. B. ta in. Suchasna fitoterapia. Navch. posib. – Kharkiv: Drukarnia «Madryd», 2016. – S. 515–519.

12. Likarski roslyny: Entsiklopedychnyi dovidnyk / Vidp. red. Grodzinskii A. M. – Kyiv: URE, 1992. – S. 543.

13. Monografii VOZ o lekarstvennykh rasteniiakh, shyroko ispolzuemykh v novykh nezavisimykh gosudarstvakh (NNG). – Zheneva: Vsemirnaia orzanizatsia zdavoohranenia, 2010. – 453 s. ISBN 978 92 4 459772 9

14. Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. PDR for herbal medicines. – Montvale: Medical Eco. Co, 2000. – 858 p. ISBN:1-56363-361-2

15. Barnes J., Phillipson J. D., Anderson A. Herbal Medicines. Third ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 721 p. ISBN 978 0 85369 623 0

16. Rastitelnye resursy SSSR. Tsvetkovye rastenia, ih himicheskii sostav, ispolzovanie. Semeystvo Asteraceae. – L.: Nauka, 1993. – S. 76.

17. Rastitelnye resursy SSSR: Tsvetkovye rastenia, ikh khimicheskii sostav, ispolzovanie. Semeystva Hydrangeaceae – Haloragaceae. – L.: Nauka, 1987. – S. 34.

18. Rastitelnye resursy Rosii i sopredelnykh gosudarstv: Chast II. – SPb.: Mir semia 95, 1996. – S. 34.

19. Revyatskyi I., Barchuk O. Presentation optimization of research results using the accidental balance method and influence factors that have different equivalents of measurement // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 76–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.07>

20. Shostak T. A., Kalyniuk T. G., Vronska L. V. Identification and quantitative determination of the flavonoids of the complex dense extract of st. john's wort herb and pot marigold flowers // Farmats. zhurn. – 2017. – № 3–4. – S. 71–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3-4.17.08>

21. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – Т. 3. – 732 с. ISBN 978-966-96478-9-4

22. Dolya V. S., Mosul V. I., Borodin L. I., Vlasenko I. O. Greek and latin terms in medicine and pharmacy languages // Farmats. zhurn. – 2014. – № 2. – S. 95–100. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/308>

Надійшла до редакції 23 червня 2021 р.  
Прийнято до друку 25 серпня 2021 р.

С. А. Котов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),  
Т. М. Гонтова <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
А. Г. Котов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup> Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

## АСПЕКТИ ПРОЕКТУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

**Ключові слова:** череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки, фітохімічний дизайн, фітофармакологічний дизайн, коефіцієнт кореляції Спірмена

### АН О Т А Ц І Я

Комбіновані рослинні лікарські засоби для лікування і профілактики алергічних захворювань – перспективні замітники «класичних» препаратів блокаторів Н-1 гістамінових рецепторів 1-го і 2-го покоління. Для науково обгрунтованого проектування цих препаратів достатньо ефективно використовують літературно-логічні методи, а саме фітофармакологічний дизайн препарату і фітохімічний дизайн препарату.

Мета роботи – пошук шляхів науково обгрунтованого проектування за допомогою літературно-логічних і статистичних методів аналізу комбінованого засобу поліфункціональної дії на основі череди трироздільної, що нормалізує функціонування систем захисту організму, підвищує неспецифічну резистентність, нормалізує імунний статус.

Дизайн препарату виконано з використанням даних літератури для фітофармакологічного дизайну і експериментально-літературних даних для фітохімічного дизайну препарату. Статистичний метод обробки – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Розглянуто аспекти проектування комбінованого лікарського рослинного препарату за допомогою системно-порівняльного аналізу інформації та обробки її методом визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Під час розроблення фітохімічного дизайну препарату різних комбінацій лікарської рослинної сировини було використано відомості про вміст у лікарській рослинній сировині таких біологічно активних речовин як флавоноїди, оксикоричні кислоти, поліфеноли, трітерпени, білки/амінокислоти, полісахариди. Під час розроблення фітофармакологічного дизайну визначено спектри фармакологічної активності і надана їх кількісна оцінка за системою балів для кожної з рослин комбінованого засобу. Дані фітохімічного та фітофармакологічного дизайну було введено до матриці розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена залежності «дія–сума біологічно активних речовин». У результаті з'ясовано, що для досліджуваних комбінацій лікарської рослинної сировини виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність ( $r$  від 0,924 до 0,997) між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, трітерпенів, білків/амінокислот, полісахаридів і такою фармакологічною дією як капіляророзміцнювальна, проти-запальна, імуностимулювальна, жовчогінна, гепатопротекторна, що поліпшує обмін речовин, сечогінна, гіпотензивна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна.

Отримані результати розробки фітохімічного і фітофармакологічного дизайну, а також дослідження кореляційної залежності «дія–сума біологічно активних речовин» за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена дають змогу припустити перспективність комбінованого рослинного лікарського засобу поліфункціональної дії, що розробляється, в комплексній терапії алергічних захворювань.

С. А. Котов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),  
Т. Н. Гонтовая <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
А. Г. Котов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

<sup>2</sup> Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков

## АСПЕКТЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Ключевые слова:** череды трава, календулы цветки, боярышника листья и цветки, фитохимический дизайн, фитофармакологический дизайн, коэффициент корреляции Спирмена

### АН Н О Т А Ц И Я

Комбинированные растительные лекарственные средства для лечения и профилактики аллергических заболеваний – перспективные заменители «классических» препаратов блокаторов Н-1 рецепторов 1-го и 2-го поколения. Для научно обоснованного проектирования этих препаратов достаточно эффективно используют литературно-логические методы, а именно фитофармакологический дизайн препарата и фитохимический дизайн препарата.

Цель работы – поиск путей научно обоснованного проектирования с помощью литературно-логических и статистических методов анализа комбинированного средства полифункционального действия на основе череды трехраздельной, которое нормализует функционирование систем защиты организма, повышает неспецифическую резистентность, нормализует иммунный статус.

Дизайн препарата выполнен с использованием данных литературы для фитофармакологического дизайна и экспериментально-литературных данных для фитохимического дизайна. Статистический метод обработки – был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Рассмотрены аспекты проектирования комбинированного лекарственного растительного препарата с помощью системно-сравнительного анализа информации и обработки ее методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При разработке фитохимического дизайна различных комбинаций лекарственного растительного сырья были использованы сведения о содержании в растительном лекарственном сырье таких биологически активных веществ как флавоноиды, оксикоричные кислоты, полифенолы, тритерпены, белки/аминокислоты, полисахариды. При разработке фитотерапевтического дизайна определены спектры фармакологической активности и дана им количественная оценка по системе баллов для каждого из растений комбинированного средства. Данные фитохимического и фитотерапевтического дизайна были введены в матрицу расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена зависимости «действие–сумма биологически активных веществ». В результате установлено, что для исследуемых комбинаций лекарственного растительного сырья обнаружена сильная, прямая и статистически значимая корреляционная зависимость ( $p$  от 0,924 до 0,997) между содержанием оксикоричных кислот, полифенолов, тритерпенов, белков/аминокислот, полисахаридов и таким фармакологическим действием как капилляроукрепляющее, противовоспалительное, иммуностимулирующее, желчегонное, гепатопротекторное, улучшающее обмен веществ, мочегонное, гипотензивное, седативное, общеукрепляющее, десенсибилизирующее, противозудное, репаративное.

Полученные результаты разработки фитохимического и фитотерапевтического дизайна, а также исследования корреляционной зависимости «действие–сумма биологически активных веществ» с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволяют предположить перспективность разрабатываемого комбинированного растительного лекарственного средства полифункционального действия в комплексной терапии аллергических заболеваний.

S. A. Kotov <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),

T. M. Gontova <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

A. G. Kotov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8893-8746>)

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup> State Enterprise «Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines», Kharkiv

#### DESIGN ASPECTS OF THE COMBINED MEDICINAL PRODUCT WITH MULTIFUNCTIONAL ACTION BASED ON HERBAL DRUGS

**Key words:** bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaf and flowers, phytochemical design, phytopharmacological design, Spirmen's coefficient of correlation

#### A B S T R A C T

Combined herbal medicines for the treatment and prevention of allergic diseases are perspective substitutes for the «classic» drugs of H-1 receptor blockers of the 1st and 2nd generation. Literary-logical methods are quite effectively used for scientifically justified design of these drugs, namely phytopharmacological drug design (PPD) and phytochemical drug design (PCD).

The aim of the work – the search for ways of the scientifically justified design of a combined multifunctional medicine based on the bur-marigold, which normalizes the functioning of the body's defence systems, increases the body's nonspecific resistance, normalizes the immune status using literary-logical and statistical methods of analysis.

The design of the preparation was carried out using literature data for PPD and experimental and literature data for PCD. Statistical processing method – Spearman's rank correlation coefficient was used.

Design aspects of the combined herbal medicine, which includes a bur-marigold herb, calendula flowers, hawthorn leaves and flowers were considered using of a system-comparative analysis of information and its processing by the method of the Spearman's rank correlation coefficient determination. When PCD development of various combinations of herbal drugs, information about the content of such biologically active substances (BAS) as flavonoids, oxycinnamic acids, polyphenols, triterpenes, proteins/amino acids, polysaccharides was used. When PPD development the spectra of pharmacological activity were determined and a quantitative assessment to them in the system of marks for each of the herbal drug of the combined medicine was given. The PCD and PPD data into the matrix for calculating the Spearman rank correlation coefficient of the «action–sum of BAS» was entered. As a result, a strong, direct and statistically significant correlation relation ( $p$  from 0.924 to 0.997) between the content of oxycinnamic acids, polyphenols, triterpenes, proteins/amino acids, polysaccharides and such pharmacological actions as capillary-strengthening, anti-inflammatory, immunostimulating; choleretic, hepatoprotective, improving metabolism; diuretic, hypotensive, sedative, tonic, desensitizing, antipruritic, reparative for the studied herbal combinations was found.

The obtained results of the PCD and PPD development as well as the study of the correlation «action–sum of BAS» by calculating the Spearman's rank correlation coefficient, this suggests the developed combined herbal medicinal product with multifunctional action is perspective in the complex therapy of allergic diseases accompanied by a decrease in the body's resistance and immunostatus.

*Електронна адреса для листування з авторами: [drsnufff@gmail.com](mailto:drsnufff@gmail.com)  
(Котов С. А.)*