

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема до способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з протизапальною дією на основі екстракту плодів граната.

Запалення це біологічна реакція тканин організму на шкідливі фізичні, хімічні та біологічні подразники. Це динамічний процес, який включає відповідь імунних клітин, також кровоносні судини та молекулярні медіатори для усунення причини пошкодження та початку відновлення тканин. Його можна класифікувати на гостре та хронічне запалення [1]. Основними ознаками гострого запалення є почервоніння, набряк, жар, біль та втрата функції (почервоніння, пухлина, відчуття тепла, біль та втрата функції), як наслідки різних етапів запального процесу. Гострий запальний процес можна розділити на судинну фазу та клітинну фазу. Перша характеризується вираженими судинними змінами, такими як вазодилатація, підвищена проникність та посилення кровотоку, які викликані дією кількох медіаторів запалення. Клітинна фаза включає лейкоцити, головним чином фагоцити та гранулоцити, які переміщуються з крові в зону запалення, щоб сприяти запаленню шляхом поглинання патогенів та клітинних залишків. Характерною рисою хронічного запалення є переважання клітинних явищ над судинними, які можуть бути навіть повністю відсутніми [2].

Медіатори запалення відіграють ключову роль у прогресуванні запалення та його усуненні. Медіатори запалення можна класифікувати на кілька груп відповідно до їх біохімічних властивостей: вазоактивні аміни та пептиди, компоненти комплемента, ліпідні медіатори, запальні цитокіни, протеолітичні ферменти, оксид азоту (NO) та активні форми кисню (АФК) [3]. Крім цього медіатори запалення можуть провокувати модуляцію генів, які пов'язані з включенням фактора NF- κ B. NF- κ B знаходиться у неактивній формі, після утворення оксидантні частинки здатні активувати редокс-чутливий кіназний комплекс, І κ B-кіназу (І κ BK), яка фосфорилує І κ B, індукуює його убиквітінування та протеасомно-опосередковану деградацію. Ці події призводять до переміщення активного транскрипційного фактора NF- κ B в ядро, де він може посилити запальну реакцію шляхом підвищення регуляції продукування різних прозапальних цитокінів та ферментів, таких як інтерлейкіни, фактора некрозу пухлини- α та індукцйбельна NOS (іNOS), які здатні продовжувати запальний процес [4].

Одними з найактивніших природних антиоксидантів є антоціани. Антоціани відносяться до родини флавоноїдів, дані сполуки є природними водорозчинними пігментами, що відповідають за інтенсивні червоні та сині кольори різних рослин. Структурно всі антоціани мають ідентичний флавоноїдний скелет C6-C3-C6, який також називають 2-феніл-бензопірілієвим катіоном, даний скелет складається з двох ароматичних кілець (A та B), з'єднаних C-кільцем з двома подвійними зв'язками, який має позитивний заряд. [5]

Хімічно антоціани мають глікозидну структуру, пов'язану з агліконом, антоціанідіном. Глікозиди, що поєднують одну або декілька цукрових груп в агліконах, можуть забезпечити стабільність та водорозчинність молекул, тому антоціанідини рідко зустрічаються в природі у формі агліконів. Найпоширенішими цукровими фрагментами, які переважно зв'язані з молекулою в положенні C3 C-кільця або в положенні C5 або C7 A-кільця, є глюкоза; проте також можуть зустрічатися галактоза, арабіноза, рамноза та ксилоза. [6]

Головним джерелом антоціанів є плоди рослин, такі як полуниця, ожина, малина, гранат. Загалом антиоксидантна активність антоціанів обумовлена двома механізмами: переносом атома водню і переносом одного електрона. Антиоксидантна активність антоціанів залежить, перш за все, від їх агліконів. У реакціях з окислювачами антоціанідини перетворюються на ароксильні радикали, які порівняно стабільніші завдяки резонансу, ніж вільний радикал, який вони відновили. Кінцевий результат антиоксидантної дії антоціанів включає припинення окислювальної реакції [7].

Гранат (*Punica granatum* L.) - це плодоносне листяне дерево родини Lythraceae, вирощування якого здійснюється в регіонах з теплим кліматом, таких як Південний Кавказ, Закавказзя, Південна та Центральна Азія, а також у Середземномор'ї [8].

Хімічний склад шкірки представлений елаготанінами, катехінами, флавоноїдами, тоді як плоди містять переважно антоціани та органічні кислоти. Відповідно до останніх досліджень було встановлено, що гранат містить у своєму складі наступні види антоціанів: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % от суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (17,80 % от суми всіх антоціанів), ціанідин-3,5-О-диглюкозид (11,86 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3-О-глікозид (7,20 % от суми всіх антоціанів) і дельфінідин-3-О-глюкозид (4,66 % от суми всіх антоціанів). [9]

Відомий спосіб отримання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю з листя винограду сорту Дабуш [10], що включає екстракцію сировини 50 % спиртом етиловим, при співвідношенні сировина екстрагент 1:10 з подальшим упарюванням, фільтрацією, ресорбцією фенольних сполук з осаду водою, упарюванням і сушінням.

До недоліків відомого способу можна віднести однократну екстракцію, яка не дозволяє досягнути максимального витягу із сировини поліфенольних сполук.

Існує спосіб отримання комплексу біологічно активних речовин у формі сухого екстракту з противиразковою, протизапальною та мембраностабілізуючою дією з листя ліщини звичайної або грабу звичайного [11] шляхом триразовою екстракцією водою за температури 50-60 °С при співвідношенні сировини до екстрагенту (1:10) - (1:15) протягом 4-5 годин.

До недоліків відомого способу можна віднести тривалість процесу та недостатню антиоксидантну дію засобу.

Відомий спосіб отримання засобу [12], що має антиоксидантну дію, в якому подрібнене листя зеленого чаю, екстрагують двократно хлороформом, потім 60 % спиртом етиловим у співвідношенні сировина екстрагент 1:10-1:20, очищають і упарюють до співвідношення кількості екстракту до сировини 1:2.

Недоліком аналога можна вважати використання хлороформу, що ускладнює, здорожує процес отримання екстракту.

Завданням корисної моделі є розробка способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з протизапальною дією на основі екстракту плодів граната.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната, що включає використання діючих і допоміжних компонентів у співвідношенні, мас. %:

бензоат натрію	0,1-0,2
лимона кислота	0,5-5,0
бетаїн	0,5-5,0
L-цитрулін	0,5-5,0
L-аргінін	1,0-5,0
міо-інозитол	1,0-5,0
екстракт плодів гранату	20,0-70,0
вода очищена	до 100.

Засіб у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією одержують наступним чином: відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість L-аргініну, L-цитруліну і міо-інозиту, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше. Одержаний засіб має умовну назву "Аргіклін"

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Відважують 1000 кг плодів граната, пресують сировину, додають 1500 л 96 % етанолу, у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують 10,0 г L-аргініну, 5,0 г L-цитруліну і 10,0 г міо-інозиту, 5,0 г бетаїну, 5,0 г лимонної кислоти, 0,2 г бензоату натрію до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше.

Приклад 2

Для теоретичної оцінки антиоксидантної активності об'єкта дослідження, нами було проведено молекулярний докінг основних антоціанів соку плодів граната: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % от суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид, а також L-аргініну, L-цитруліну і міо-інозиту. Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools [13]. Для дослідження протизапальної активності були обрані ряд ферментів - ЦОГ-2 (PDB ID: 1ddx), NF-κB (PDB ID: 1svc), фосфоліпаза A2 (PDB ID: 3hsw), 5-ЛОГ (PDB ID: 2q7m) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [14]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [15] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування. Для дослідження було взято ціанідин-3-О-глюкозид (CID_197081), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (CID_167642), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (CID_155902950), L-аргінін (CID_6322), L-цитрулін (CID_9750), диклофенак натрію (CID_5018304), мелоксикам (CID_54677470), напроксен натрію (CID_23681059), ібупрофен (CID_3672), 3D - структура даних сполук були взяті з PubChem [16]. Комп'ютерною програмою Autodock 4.2 MGL Tools була використана для оптимізації структури ферментів шляхом видалення води, зайвих атомів, і додавання водневих груп. Потім AutoGrid визначило нативне розташування ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розхолодження координати сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганду з ферментом проводили шляхом регулювання параметрів генетичного алгоритму (ГА), використовуючи 10 запусків критеріїв ГА. Для оцінки ефективності рівня зв'язування були використані наступні показники E (енергія зв'язку, ккал/моль) і IC50, (концентрація речовини, яка інгібує 50 % ферменту, ммоль). У випадку показника E, чим менше значення, тим краще зв'язок між лігандом і ферментом.

За стандарти протизапальної активності взято такі препарати: індометацин, целекоксиб, напроксен натрію, ібупрофен, диклофенак натрію та мелоксикам. Для розуміння рівня селективності пригнічення досліджуваних речовин до активних центрів ферментів нами була застосована наступна класифікація селективності [17]: IC50 < 0,001 мМ (високоселективні); 0,05>IC50>0,001 (середньоселективні); IC50>0,05 мМ (низькоселективні).

Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних протизапальних препаратів разом з компонентами засобу "Аргіклін" на три категорії

№	Сполука	ЦОГ-2	фосфоліпаза A2	5-ЛОГ	Nf-kB	Кількість закритого ключового ферменту запалення
Препарати стандарти						
1.	Індометацин	✓	✓	#	#	4
2.	Целекоксиб	✓	✓	#	#	4
3.	Напроксен натрію	✓	✓	#	□	3
4.	Ібупрофен	#	#	✓	□	3
5.	Диклофенак натрію	□	#	#	□	2
6.	Мелоксикам	□	✓	□	✓	2
Компоненти засобу "Аргіклін"						
1.	Ціанідин-3-О-глюкозид	✓	✓	✓	□	3
2.	Пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид	✓	✓	✓	□	3
3.	Дельфінідин-3,5-О-диглюкозид	✓	✓	✓	□	3
4.	L-аргінін	□	□	□	□	0
5.3	L-цитрулін	□	□	□	□	0
6.	Міо-інозитол	□	□	□	□	0

Примітки: ✓ - високо селективні інгібітори, # - середньо селективні інгібітори, □ низько селективні інгібітори

Приклад 3.

Протизапальну активність "Аргікліну" була вивчена на 35 білих безпородних щурів-самців масою 180-220 г, на яких була створена модель гострого запалення, індукованого субплантарною ін'єкцією 0,1 мл 1 % каррагінану (Fluka, Швейцарія) у праву задню лапу щурів. Вимірювання набряку лапи у щурів проводили через 1, 2, 3, 4 години з урахуванням того, що після введення максимальний набряк каррагінану спостерігається до третьої години, потім набряк поступово зменшується протягом дня [18]. Для цього обсяг лап см³ вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014. Величина набряку в кожному у випадку визначалася різницею в обсязі між набряклими та здоровими лапами і виражалася %, показуючи, наскільки досліджуваний засіб пригнічує розвиток набряку порівняно з контролем, де величина набряку приймалася як 100 %. Антиексудативна активність розраховували за формулою:

$$A = \frac{(M_s - M_h) \times 100}{M_{sh} - M_{hc}}$$

де, A - антиексудатна активність, %; M_s - об'єм набряклої лапи в досліді; M_h - об'єм здорової лапи в досліді; M_{sh} - об'єм набряклої лапи в контролі; M_{hc} - об'єм здорової лапи в контролі.

Усі тварини були розділені на 7 груп. Перша група - контрольна патологія (тваринам субплантарно вводили розчин каррагенану, а всередину шлунка - 0,5 мл/кг дистильованої води). Друга, третя, четверта, п'ята, шоста і сьома група - тваринам під шкіру вводили розчин каррагенану. Друга група був препарат порівняння - "Індометацин" (Акціонерне товариство "Софарма") у дозі 2 мг/кг, третя група - "Диклофенак натрію" (Приватне акціонерне товариство "Фармацевтична фірма "Дарниця") у дозі 8 мг/кг, четверта група - "Карсил" (Акціонерне товариство "Софарма") 8 мг/кг (у перерахунку на силімарин, вираженого як силібінін), п'ята група - Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 50 мг/кг у перерахунку на

кверцетин 3,5 мг/кг, шоста група - "Аргіклін" у дозі 2 мл/кг (7,5 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук), сьома група - "Аргіклін" у дозі 4 мл/кг (15,0 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук).

Тварини під час експерименту перебували в умовах віварію при температурі (19-24)°С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітинах, на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Утримання та догляд за тваринами у віварії відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [19].

Отримані результати обробляли статистичним методом варіаційних рядів з використанням критерію Манна-Уїтні. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як $M \pm m$, де M - вибіркове середнє, m - помилка середнього.

Результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність засобу "Аргікліну" на моделі каррагенінового набряку $n=6$, ($M \pm m$)

Умови досліджу	Доза, ⁸ мг/кг	Показники	Динаміка розвитку запалення, години			
			1	2	3	4
Контрольна патологія		ΔV , у. о.	0,47	0,84	1,10	1,16
"Індометацин"	2	ΔV , у. о.	0,29* $\pm 0,02$	0,36* $\pm 0,03$	0,52* $\pm 0,03$	0,52* $\pm 0,03$
		ПА, %	39,1	42,8	53,00	55,0
"Диклофенак натрію"	8	ΔV , у. о.	0,20* $\pm 0,01$	0,52* $\pm 0,04$	0,71* $\pm 0,04$	0,73* $\pm 0,04$
		ПА, %	58,0	38,0	35,0	37,0
"Карсил"	8	ΔV , у. о.	0,41* $\pm 0,04$	0,67* $\pm 0,05$	0,83* $\pm 0,07$	0,81* $\pm 0,07$
		ПА, %	12,0	20,0	25,0	30,0
"Квертин"	3,5	ΔV , у. о.	0,20* $\pm 0,01$	0,51* $\pm 0,04$	0,84* $\pm 0,04$	0,78* $\pm 0,04$
		ПА, %	43,0	39,0	24,0	30,0
"Аргіклін"	7,5 ¹⁰	ΔV , у. о.	0,26*/*** /# $\pm 0,02$	0,51*/# $\pm 0,04$	0,83* $\pm 0,05$	0,87*/**/*** $\pm 0,05$
		ПА, %	45,0	39,0	25,0	25,0
"Аргіклін"	15,0 ¹⁰	ΔV , у. о.	0,0*/**/***/ #/ λ /\$	0,17*/**/***/ #/ λ /\$ $\pm 0,02$	0,66*/**/ #/ λ /\$ $\pm 0,04$	0,75*/**/\$ $\pm 0,03$
		ПА, %	100,0	80,0	40,0	35,0

Примітки:

1* $p < 0,05$ - рівень статистичної значущості щодо групи КП

2. ** $p < 0,05$ - значення достовірні відносно препарату порівняння індометацин;

3. *** $p < 0,05$ - значення достовірні відносно препарату порівняння диклофенак гель;

4 # $p < 0,05$ - значення достовірні відносно препарату порівняння "Карсил";

5 λ $p < 0,05$ - значення достовірні відносно препарату порівняння "Квертин";

6. \$ $p < 0,05$ - значення достовірні відносно "Аргіклін" в дозі 7,5 мг/кг;

7. ПА - протизапальна активність

8. ΔV - величина набряку

9. n - кількість тварин у кожній групі

10. Доза еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

Наступним етапом нашого дослідження стало підсумовування отриманих даних, згаданих раніше. Усі досліджувані сполуки були умовно поділені на три категорії (таблиця 1). До першої категорії належали сполуки з високою селективністю до активного центру, до другої - сполуки із середньою та до третьої категорії - з низькою селективністю. Такий підхід до розділення сполук був необхідний для чіткого визначення сполук, що високоефективно взаємодіють з запальними механізмами, а також сполук, що працюють нижче цього рівня. Згідно з отриманими даними, представленими в таблиці 5, можна зробити висновок, що жодна сполука не здатна блокувати всі прозапальні ферменти високоселективно, тільки комбінація сполук здатна зупинити розвиток запального процесу.

Пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид, ціанідин-3-О-глюкозид і дельфінідин-3,5-О-диглюкозид здатні блокувати високоселективно 3 з 4 прозапальних ферментів, а саме ЦОГ-2, фосфоліпаза А2 і 5-ЛОГ. В свою чергу, L-аргінін, міо-інозитол і L-цитрулін мали низьку селективність до всіх прозапальних ферментів. Таким чином, завдяки комплексному складу засобу "Аргіклін" може інактивувати усі ключові мішені прозапальних ферментів, окрім мішені NF-κB, що є ключовим у хронічному процесі запалення (Таблиця 1)

При порівнянні результатів з стандартними препаратами було встановлено, що целекоксиб і індометацин є високоселективним інгібітором до ЦОГ-2 і фосфоліпази А2, а середню селективність целекоксиб і індометацин мав до мішеней 5-ЛОГ і NF-κB. У випадку же напроксену натрію було показано, що він є високо селективним інгібітором до ферментів ЦОГ-2 і фосфоліпаза А2, а в свою чергу до 5-ЛОГ середньо селективним інгібітором. Ібупрофен може інгібувати середньо селективно лише два ферменти: ЦОГ-2, фосфоліпаза А2, а також високоселективно - 5-ЛОГ. Найгірший результат по селективності показав "золотий стандарт" - диклофенак натрію, який оказався середньо селективним інгібітором лише до двох механізмів: фосфоліпаза А2 і 5-ЛОГ, а у випадку ЦОГ-2 і NF-κB середньо селективним інгібітором. Мелоксикам показав себе єдиним високоселективним інгібітором до ферменту NF-κB. (Таблиця 1)

У експериментальних дослідженнях *in vivo* на моделі каррагінанового набряку на лап щурів засіб "Аргіклін" у дозі 15,0 мг/кг значно зменшив набряк лапи на 100 % порівняно з контрольною групою вже з першої години. Надалі набряк лапи зменшився на 80,0, 40,0 та 35,0 % через 2, 3 та 4 години, відповідно, порівняно з контрольною групою. Рівень протиексудативної активності "Аргікліну" у дозі 7,5 мг/кг був достовірно ($p > 0,05$) нижче порівняно з прийомом дози "Аргікліну" 15,0 мг/кг. Застосування "Аргікліну" у дозі 15,0 мг/кг показало значне зменшення набряку через 1 та 2 години порівняно з препаратом порівняння диклофенак натрію. При порівнянні експериментальних груп препарату індометацину та "Аргікліну" у дозі 15,0 мг/кг було встановлено, що рівень протиексудативної активності індометацину був достовірно ($p > 0,05$) вище. В експериментальній групі "Аргініну" у дозі 15,0 мг/кг рівень протиексудативної дії був вище на 1, 2 і 3 годину, що було статистично значущим ($p < 0,05$) порівняно з ніж у групі препарату порівняння "Карсил", "Квертин". А у дозі 7,5 мг/кг "Аргіклін" значно поступався антиексудативній дії індометацину, а при порівнянні з препаратом порівняння "Квертином" не спостерігалася значна різниця ($p < 0,05$), а у випадку з препаратом порівняння "Карсил" на 3 і 4 годину різниця була не значуща ($p > 0,05$). (Таблиця 2)

Було проведено теоретичне і експериментальне дослідження протизапальної активності засобу під умовною назвою "Аргікліну". Відповідно до теоретичних результатів, показано, що завдяки комплексного складу засобу "Аргіклін" може інгібувати усі важливі прозапальні ферменти, при цьому "золотий стандарт" диклофенак натрію не є високоселективним інгібітором до усіх ключових прозапальних ферментів. Визначено, що засіб "Аргіклін" активно інгібує усі стадії запалення. Крім цього, було встановлено співставлення теоретичних і практичних результатів протизапальної активності засобу "Аргіклін".

Список використаних джерел

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008. Vol. 454, no. 7203. P. 428-435. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07201> (date of access: 06.09.2025).
2. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management / G. Carullo et al. *Future Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 9, no. 1. P. 79-93. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0186> (date of access: 06.09.2025).
3. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation / P. Arulselvan et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5276130> (date of access: 06.09.2025).
4. Morgan M. J., Liu Z.-g. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Research*. 2010. T. 21, № 1. C. 103-115. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2010.178> (дата звернення: 06.09.2025).
5. Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399> (date of access: 20.12.2025).
6. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Antioxidant Activity of Anthocyanins and Anthocyanidins: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 22. P. 12001. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212001> (date of access: 20.12.2025).
7. Nutraceutical Potential of Anthocyanins: A Comprehensive Treatise / A. M. Noman et al. *Food Science & Nutrition*. 2025. Vol. 13, no. 5. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70164> (date of access: 20.12.2025).
8. Joshi M., Schmilovitch Z., Ginzberg I. Pomegranate Fruit Growth and Skin Characteristics in Hot and Dry Climate. *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.725479> (date of access: 20.12.2025).
9. Analysis of composition and antimicrobial activity of pomegranate (*punica granatum*) fruit extract against gram-negative multi-drug resistant bacteria from clinical isolates / O. Maslov et al. *Journal of*

microbiology, biotechnology and food sciences. 2025. P. e11389. DOI: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.11389> (date of access: 20.12.2025).

10. Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю: Пат. 59681 А Україна: А61К 36/87, А61К 127/00, С11В 1/10, А61Р 29/00, А61Р 39/06. № 2002119121; заявл. 15.11.2002; опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9. 8 с.

11. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з антиоксидантною та протизапальною дією: Пат. 86502 Україна: А61К 36/899, А61К 127/00, А61Р 7/10, А61Р 11/02, А61Р 17/08, А61Р 39/06. № а200708446; заявл. 23.07.2007; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 8 с.

12. Спосіб одержання засобу з антиоксидантною дією з листя зеленого чаю: Пат. 150496 Україна: А61К 127/00, А61Р 39/06, А61К 36/82. № u202105657; заявл. 07.10.2021; опубл. 24.02.2022, Бюл. № 8. 3 с.

13. Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. Current Protocols in Bioinformatics. 2008. Vol. 24, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24> (date of access: 06.09.2025).

14. Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S. Burley et al. Nucleic Acids Research. 2025. Vol.5, № D1 P.D564—D574. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091> (date of access: 06.09.2025).

15. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. Nucleic Acids Research. 2025. Vol. 46, № W1. P. W363-W367. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>

16. PubChem 2025 update/ S. Kim et al. Nucleic Acids Research. 2025. Vol. 53, № D1. P. D1516-D1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>

17. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. Biomedicines. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 644. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644> (date of access: 06.09.2025).

18. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of Rubus idaeus Leaf Extract / O. Maslov et al. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2024. Vol. 17, no. 1. P. 105-122. DOI: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808> (date of access: 06.09.2025).

19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.