

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05

УДК: 615.01.615.272.615.252.319.7

ОЦІНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *TAGETES PATULA* L НА МОДЕЛІ ПАРАЦЕТАМОЛ-ЕТАНОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

Цубанова Н. А., Волощук Н. І.*, Галевич Г. Б.

Львівська медична академія ім. А. Крупинського (вул. Петра Дорошенка, 70, м. Львів, Україна, 79000),

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:

e-mail: tsubanova19@gmail.com

Статтю 28 лютого 2025 р.; прийнято до друку 01 квітня 2025 р.

Анотація. Медикаментозні пошкодження печінки (МПП) сьогодні діагностують у 5-7% пацієнтів, госпіталізованих до відділення гепатології. Фармакотерапія МПП зареєстрованими лікарськими препаратами з гепатопротекторною дією не завжди ефективна через несвоєчасний початок лікування і через те, що відомі лікарські засоби не можуть впливати на основні ланки патогенезу. Перспективним об'єктом для зниження токсичної дії деяких лікарських засобів та етанолу на печінку можна вважати новий екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР), який у попередніх дослідженнях проявив антиоксидантну, антицитолітичну, мембранопротекторну дію. Мета цієї роботи – оцінити вплив екстракту трави *Tagetes patula* L на зміну клінічних і біохімічних показників під час парацетамол-етанолового гепатиту в щурів. Дослідження виконані на моделі підгострого парацетамол-етанолового гепатиту в білих нелінійних щурів-самців, яким щоденно внутрішньошлунково протягом 2 тижнів вводили суспензію парацетамолу дозою 500 мг/кг та 1 мл 40% етанолу. Етанол вводили для потенціювання дії парацетамолу. ЕТЧР застосовували в дозі 25 мг/кг за 2 тижні до моделювання патології та протягом 2 тижнів під час відтворення підгострого гепатиту відповідно. Референс-препарат «Силімарин» вводили аналогічно в дозі 25 мг/кг. Вивчали показники жовчовиділення, вміст жовчних кислот та холестеролу в жовчі, концентрації тригліцеридів у крові, активність аланінамінотрансферази та лужної фосфатази. Отримані результати обраховували методами описової статистики, вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Установлено, що за умов експериментального підгострого парацетамол-етанолового гепатиту введення ЕТЧР вірогідно нормалізувало жовчовидільну та жовчосекреторну функції печінки зі збільшенням об'єму жовчі у 3,4 рази ($p < 0,05$), швидкості секреції – у 3,2 рази ($p < 0,05$), жовчних кислот – в 1,6 рази ($p < 0,05$), холестеролу жовчі – в 1,7 рази ($p < 0,05$). Зареєстровано потужну антицитолітичну та протизапальну дію ЕТЧР. Препарат порівняння «Силімарин» мав нижчу ефективність, ніж досліджуваній екстракт. Отже, ЕТЧР має виражену гепатопротекторну дію за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту, перевищуючи дію силімарину. Екстракт трави чорнобривців розлогих є перспективним об'єктом для подальших доклінічних досліджень з метою створення на його основі ефективного фітопрепарату для профілактики та лікування уражень печінки, зокрема МПП.

Ключові слова: екстракт трави *Tagetes patula* L, медикаментозні ураження печінки, алкогольні ураження печінки, силімарин, протизапальна дія, гепатопротекторна дія, лікарські рослини.

Вступ

Медикаментозні пошкодження печінки (МПП), або, як їх називають у зарубіжних виданнях drug-induced liver injury, є узагальненим терміном, що охоплює спектр патологічних реакцій у печінці, спричинених впливом потенційно гепатотоксичних хімічних сполук, насамперед лікарських засобів (ЛЗ) [14, 30]. МПП охоплюють низку клінічних проявів її ушкодження з порушенням функціональної активності органа та патологічними змінами клінічних і біохімічних показників, зумовлених гепатотоксичною дією ксенобіотиків (ЛЗ, фітопрепаратів, дієтичних добавок тощо) [2, 15].

У загальній структурі захворювань печінки частка МПП становить 5-7% і найчастіше пов'язана із застосуванням ненаркотичних анальгетиків (ННА), протитуберкульозних засобів, антибактеріальних препаратів, гіпотензивних та антиаритмічних засобів, гормональних, цитостатичних препаратів. Посилення токсичної дії ЛЗ, зокрема розвиток передбачуваних побічних реакцій, фіксують за умов їхнього одночасного застосування з алкоголем [11, 17, 22].

МПП є основним предиктором розвитку [31]:

- 1) гострого гепатиту у 30% пацієнтів віком понад 40 років;
- 2) фульмінантної печінкової недостатності, що потребує трансплантації печінки, у 25% пацієнтів;
- 3) печінкової недостатності у 10% пацієнтів.

Реальні статистичні дані щодо поширеності МПП залишаються невідомими через труднощі диференційної діагностики, несвоєчасне звернення пацієнтів за допомогою та низку інших чинників.

Щодо діагнозу МПП у Міжнародному класифікаторі хвороб – МКХ-10: усі МПП належали до групи K71.0-K71.8 «Токсичний гепатит – ураження печінки, спричинене токсичним агентом: лікарськими засобами, продуктами побутової хімії, пестицидами, професійними шкідливостями тощо» [16]. У МКХ-11 [13] додали новий розділ «DB95 Медикаментозне або токсичне захворювання печінки» із такими підрозділами:

1. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з гострим некрозом печінки або гострим гепатитом (DB95.0).

2. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з хронічним гепатитом (DB95.1).

3. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з холестазом (DB95.2).

4. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з ожирінням (DB95.3).

5. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з гранулематозним гепатитом (DB95.4).

6. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з фіброзом або цирозом печінки (DB95.5).

7. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з судинними розладами печінки (DB95.6).

8. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки з пухлинами печінки (DB95.7).

9. Інші уточнені медикаментозні або токсичні захворювання печінки (DB95.Y).

10. Медикаментозне або токсичне захворювання печінки, неуточнене (DB95.Z).

Зміни у МКХ-11 із деталізацією впливу МПП на клінічний перебіг патологій печінки свідчить про масштабування проблеми та підвищення уваги медичної спільноти до неї.

Попри зростання обізнаності про гепатотоксичність ЛЗ, абсолютна частота патологічних реакцій печінки на препарати зростає. Крім того, постійно розширюється перелік препаратів, які деструктивно впливають на печінку [1]. Передусім це зумовлено зростанням асортименту лікарських засобів, безвідповідальним самолікуванням, широким вживанням дієтичних добавок без належного токсикологічного й радіологічного контролю, проходження етапів клінічних досліджень, які використовуються пацієнтом без попередньої консультації з лікарем.

На сьогодні виділяють два типи МПП [19]:

1. Передбачувана постійна гепатотоксичність ЛЗ, яка залежить від дози, кратності введення, особливостей метаболізму, елімінації та інших фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик.

2. Непередбачувана гепатотоксичність ЛЗ, унаслідок ідіосинкразії, пов'язаної з ЛЗ або його метаболітом, що може виникнути після вживання майже кожного ЛЗ і не залежить від дози, фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик ЛЗ.

За патогенетичними чинниками, МПП виникають унаслідок зміни метаболізму ліків, що призводить до ушкодження печінки з розвитком потужного оксидативного стресу, запальною реакцією, апоптозом, некрозом або руйнуванням мітохондріальної мембрани та формуванням мітохондріальної дисфункції та, як наслідок, – порушення функціональної активності органа [5, 6, 9].

Сучасні терапевтичні стратегії при МПП спрямовані насамперед на нормалізацію її функцій (жовчовидільної, жовчосекреторної, метаболічної тощо); зменшення проявів оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції; зниження активності ферментів цитолізу; відновлення мембран гепатоцитів зі збільшенням

процесів регенерації, що зумовлює необхідність пошуку нових ЛЗ із полімодальною фармакологічною дією [12, 32].

Передусім фармакотерапевтичні заходи розробляють для лікування МПП, що виникли як передбачувана постійна гепатотоксичність ЛЗ, через те, що ідіосинкразичний тип МПП потребує насамперед застосування глюкокортикоїдів та імунодепресантів [29].

Перспективним лікарським засобом із полімодальною фармакологічною дією для терапії МПП, що виникли внаслідок передбачуваної постійної гепатотоксичності ЛЗ, вважають препарати на основі лікарської рослинної сировини, зокрема сухий екстракт трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula* L), далі – ЕТЧР, який розробили вчені Тернопільського державного медичного університету під керівництвом проф. Марчишина С. М.

Мета нашого дослідження – оцінити вплив сухого екстракту трави *Tagetes patula* L на зміну клінічних і біохімічних показників за умов парацетамол-етанолового гепатиту.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-230 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження проводилися відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №1 від 03 січня 2024 р.).

Експериментальний парацетамол-етаноловий гепатит відтворювали після проведення попереднього аналізу релевантних даних із сучасних доклінічних досліджень гепатопротекторних речовин та пошуку максимально прецизійної та добре відтворюваної моделі.

За даними низки авторів, ураження печінки парацетамолом в пацієнтів найчастіше розвивається за умов тривалого застосування ЛЗ (від 2 тижнів), тяжкість клінічних та біохімічних проявів лікарського гепатиту збільшується через його одночасне застосування з алкоголем [18, 20].

Проаналізувавши дослідження, у яких моделювали етанол-парацетамолове ураження печінки, зокрема дослідження J. Aprioku et al. (2021), V. Golla et al. (2000), O.Q. Pendo (2021), J. F. Sinclair et al. (2000) [3, 8, 24, 26] із різними дозами парацетамолу, етанолу та різними термінами введення гепатотоксичних речовин, ми обрали модель двотижневого підгострого парацетамол-етанолового ураження печінки, яка максимально корелює із симптоматикою лікарського гепатиту в людини, є добре відтворюваною із релевантними показниками.

Підгострий парацетамол-етаноловий гепатит відтворювали так: білим нелінійним щурам-самцям

щоденно внутрішньошлунково протягом 2 тижнів вводили суспензію парацетамолу у воді дозою 500 мг/кг (що відповідає дозі людини – 8000 мг на добу, тобто подвійна максимальна добова доза) і 1 мл 40% етанолу (що відповідає дозі людини – 40 мл етанолу на добу, еквівалент: 100 мл горілки, 800 мл пива). Етанол вводили для потенціювання дії парацетамолу.

Відповідно до мети роботи тварин розподілили на групи по 8 голів у кожній: 1-ша група – інтактний контроль (ІК) (вводили розчинники); 2-га група – контрольна патологія (КП) без корекції (14-денне введення парацетамолу 500 мг/кг + 1 мл 40% етанолу); тваринам 3-ї та 4-ї груп внутрішньошлунково вводили ЕТЧР у дозі 25 мг/кг або препарат порівняння – «Силімарин» у дозі 25 мг/кг (таблетки «Дарсін», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у лікувально-профілактичному режимі за 2 тижні перед та 2 тижні – на тлі моделювання патології. Вибір доз ЕТЧР ґрунтувався на даних попередніх досліджень, вибір дози силімарину – на результатах перерахунку дози людини згідно з коефіцієнтом видової чутливості [27, 31].

Через 24 години після останнього введення парацетамолу, етанолу та досліджуваних засобів тварин наркотизували екстемпорально приготованим 1 % розчином фенобарбіталу («Фенобарбітал-ІТ», таблетки 50 мг, виробник – «ІНТЕРХІМ», Україна), що не впливає на процес жовчоутворення. Після цього виконували хірургічну підготовку та збирали секретовану жовч годинними порціями протягом 3 годин [27]. Зовнішньосекреторну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення: враховували швидкість секреції жовчі за кожну годину спостережень у мг/хв/100 протягом 3 годин і вимірювали в ній вміст холестерину та жовчних кислот за стандартними методиками [27]. Тварин знеживлювали методом декапітації під пропофоловим наркозом (Fresenius Kabi – 60 мг/кг в/о). Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf та зберігали при -20°C до моменту проведення аналізу. Визначали ваговий коефіцієнт печінки (ВКП) в сироватці крові за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) та активність маркерного ферменту цитолізу аланінамінотрансферази (АЛТ). Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем тригліцеридів у сироватці крові (набір реактивів PZ CORMAY S.A., Польща).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили стандартними методами із застосуванням програми Statistica SPSS 10.0 for Windows (ліцензійний № 305147890). Перевірку нормальності розподілу проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Отримані результати представляли як середнє значення (M) та середню помилку середнього (m). Достовірність відмінностей показників у незв'язаних вибірках проводили з використанням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-

дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на тему: «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (Державний реєстраційний номер – 0124U000156).

Результати. Обговорення

Інтегральним показником, що свідчить про наявність/відсутність запального процесу, набряку є зміна вагового коефіцієнту печінки (ВКП) (табл. 1).

Таблиця 1. Дослідження впливу ЕТЧР та силімарину на ваговий коефіцієнт печінки (ВКП) за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту ($M \pm m$).

№	Умови досліджу	ВКП	p
1	Інтактний контроль (n=8)	3,37±0,09	-
2	Контрольна патологія (n=8)	5,82±0,20	$p_{2-1} < 0,001$
3	ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	4,16±0,14	$P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,05$
4	Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	4,96±0,03	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-2} < 0,05$

У тварин групи контрольної патології зареєстровано вірогідне збільшення маси печінки зі зростанням ВКП на 72% ($p < 0,001$) відносно групи інтактного контролю, що зумовлено гепатотоксичним впливом метаболіту парацетамолу – N-амінобензохінону та підсилено токсичною дією етанолу, та може свідчити про розвиток МПП із незворотними ушкодженнями гепатоцитів.

Введення у лікувально-профілактичному режимі ЕТЧР у дозі 25 мг/кг достовірно зменшувало ВКП в 1,4 раза ($p < 0,001$), проти групи контрольної патології – в 1,2 раза ($p < 0,05$) відносно референс-препарату «Силімарин».

Підтвердженням ушкодження печінки є порушення її жовчосекреторної функції (табл. 2). У тварин групи контрольної патології внаслідок комбінованої токсичної дії високої дози парацетамолу та етанолу зафіксовано статистично значуще зменшення об'єму жовчі на 67% ($p < 0,05$) та зниження швидкості секреції жовчі на 68% ($p < 0,05$) проти аналогічних показників групи інтактного контролю.

Таблиця 2. Дослідження впливу ЕТЧР та силімарину на жовчосекреторну функцію печінки за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту ($M \pm m$).

Умови досліджу	Об'єм жовчі, мл/100 г	Швидкість секреції жовчі, мг/хв·100 ⁻¹
Інтактний контроль (n=8)	1,52±0,10	4,22±0,39
Контрольна патологія (n=8)	0,51±0,13 *	1,37±0,39 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	1,72±0,20 #	4,39±0,47 #
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	1,09±0,19 #	3,58±0,47 #

Примітки: * - статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю ($p < 0,05$); # - статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології ($p < 0,05$).

У групи дослідних тварин, яким вводили досліджуваний екстракт чорнобривців показники об'єму жовчі та швидкості її секреції були на рівні фізіологічних меж групи інтактного контролю. Препарат порівняння «Силімарин» збільшував об'єм жовчі у 3,4 раза ($p<0,05$), швидкість секреції жовчі – у 3,2 раза ($p<0,05$) проти групи контрольної патології, але мав менш виражений вплив на відновлення жовчовиділення, ніж ЕТЧР.

Важливим показником ЛЗ, що може бути рекомендованим для терапії МПП, є його здатність нормалізувати вміст жовчних кислот і холестеролу в жовчі на тлі введення токсичних речовин. Результати дослідження вмісту жовчних кислот і холестеролу в жовчі наведено у таблиці 3. Гепатотоксична дія парацетамолу в поєднанні з етанолом верифікована для тварин групи контрольної патології за вірогідним зниженням вмісту жовчних кислот на 46% ($p<0,05$), холестеролу – на 54% ($p<0,05$) проти групи інтактного контролю.

Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі статистично значуще нормалізувало жовчосинтетичну функцію печінки зі збільшенням вмісту жовчних кислот на 63% ($p<0,05$) (до фізіологічних показників інтактного контролю); холестеролу в жовчі – на 66% відповідно ($p<0,05$) проти групи контрольної патології.

Референс-препарат «Силімарин» вірогідно збільшував концентрацію жовчних кислот та холестеролу в 1,3 раза ($p<0,05$) проти групи контрольної патології, але статистично значуще поступався ефективності ЕТЧР за нормалізацією обговорюваних показників в 1,2 раза ($p<0,05$) та в 1,3 раза ($p<0,05$) відповідно (табл. 3).

Таблиця 3. Дослідження впливу ЕТЧР та силімарину на вміст жовчних кислот та холестерину в жовчі за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту ($M\pm m$).

Умови досліджу	Жовчні кислоти, мг/ %	Холестерин, мг/ %
Інтактний контроль (n=8)	859±58,3	31,8±2,12
Контрольна патологія (n=8)	464±10,6 *	14,6±0,96 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	760±29,6 # \$	24,3 ±1,36 * # \$
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	609±19,5 * #	19,2±0,79 * #

Примітки: * - статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю ($p<0,05$); # - статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології ($p<0,05$); \$ - статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину ($p<0,05$).

Одночасно з порушенням функції печінки щодо синтезу жовчних кислот та холестеролу в жовчі та їхнього виділення, експериментальний підгострий парацетамол-етаноловий гепатит супроводжувався розвитком дисліпідемії (рис. 1), яка у тварин групи контрольної патології проявлялася збільшенням у сироватці крові концентрації тригліцеридів в 1,6 раза ($p<0,001$) порівняно з показниками групи інтактного контролю.

Введення екстракту чорнобривців запобігало формуванню патологічної дисліпідемії, що верифіковано

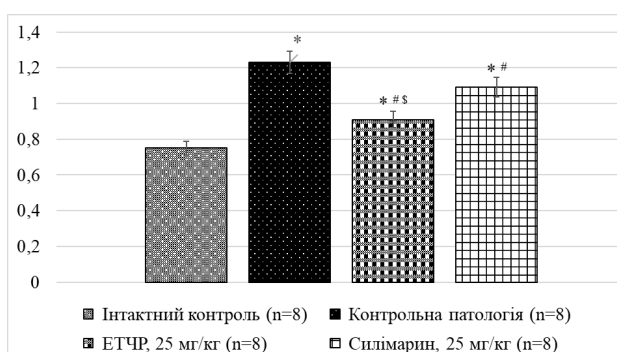


Рис. 1. Зміни вмісту тригліцеридів (ммоль/л) у сироватці крові в щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту. Примітки: * - статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю ($p<0,001$); # – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології ($p<0,01$); \$ – статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину ($p<0,01$).

за зниженням концентрації тригліцеридів в 1,3 раза ($p<0,001$) проти показників групи контрольної патології та в 1,2 раза ($p<0,01$) – відносно препарату порівняння «Силімарин».

Тригліцеридемія у тварин групи контрольної патології характеризується ліпотоксичністю, пов'язаною патогенетично з цитолітичним синдромом та реакцією запалення (табл. 4).

Таблиця 4. Дослідження впливу ЕТЧР та силімарину на активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту ($M\pm m$).

Умови досліджу	АЛТ, мкат/л	Лужна фосфатаза, ммоль/л
Інтактний контроль (n=8)	0,70±0,05	1,16±0,10
Контрольна патологія (n=8)	1,81±0,05 *	1,97±0,04 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	0,89±0,05* # \$	1,24±0,03 # \$
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	1,32±0,04 * #	1,52±0,03 * #

Примітки: * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю ($p<0,01$); # – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології ($p<0,001$); \$ – статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину ($p<0,001$).

У тварин групи контрольної патології зафіксована надмірна активність печінкових ферментів, зокрема активність АЛТ збільшена на 158% ($p<0,01$), лужної фосфатази – на 70% ($p<0,01$) проти групи інтактного контролю. Отримані зміни печінкових ферментів свідчать про розвиток цитолітичного синдрому з деструкцією гепатоцитів та запального процесу.

Для групи тварин, що отримували досліджуваний екстракт у лікувально-профілактичному режимі в дозі 25 мг/кг встановлена виражена антицитолітична дія зі зниженням активності АЛТ у 2 рази ($p<0,001$) порівняно з групою контрольної патології. ЕТЧР вірогідно зменшував запальні процеси в гепатоцитах, про що свідчить зниження активності лужної фосфатази в 1,6 раза ($p<0,001$) відносно групи контрольної патології.

Перевагою ЕТЧР над препаратом порівняння

«Силімарин», є здатність нового екстракту чорнобривців вірогідно ефективніше нормалізувати активність АЛТ та лужної фосфатази і відповідно мати кращу антицитолітичну та протизапальну дію.

Установлену гепатопротекторну дію ЕТЧР за умов експериментального МПП, пояснюють фітохімічним складом екстракту, який містить стандартизовану кількість гідроксикоричних кислот (5,07%), флавоноїдів (7,45%), дубильних речовин (8,68%), які за даними інших дослідників мають цитопротекторну дію [4, 28, 33, 34].

Потужна протизапальна та антицитолітична дія досліджуваного екстракту чорнобривців, на нашу думку, зумовлена високим вмістом біофлавоноїдів, зокрема хлорогенової, розмаринової, кумарової, ферулової кислот, апігеніну, рутину, гіперозиду, ізокверцетину, кверцетину та лютеоліну [21]. Це узгоджується з даними літератури, згідно з якими гідроксикоричні кислоти мають потужну антиоксидантну дію, знижують активність печінкових ліпогенних ферментів та експресію мРНК запальних генів [7, 25].

За результатами дослідження Shilpa V.S. та співавторів (2023) [25], флавоноїди мають доведену гепатопротекторну, антиоксидантну, антицитолітичну дію. Антиоксидантна дія, зі властивим силімарину сквенджем, здатністю зменшувати деструкцію мембран гепатоцитів, знижувати явища цирозу, є основою гепатопротекторної активності препаратів на основі розторопші плямистої, та було клінічним обґрунтуванням для застосування силімарину під час терапії МПП [7].

Фармакологічними перевагами ЕТЧР проти препарату порівняння «Силімарин» був більш виражений позитивний вплив на процеси жовчоутворення та жовчовиділення, що можна пояснити високим вмістом гідроксикоричних кислот у складі досліджуваного екстракту.

За даними наукової публікації А. Mohagheghzadeh et al. (2023), гідроксикоричні кислоти ефективні при гепатобілярних розладах різної етіології, завдяки

їхній здатності підвищувати регуляцію протеїну CDK6, який контролює проліферацію клітин, компенсуючи пошкодження жовчними кислотами гепатоцитів [23]. Гідроксикоричні кислоти стимулюють регенерацію печінки через експресію консервативного олігомерного комплексу Гольджі (COG), що полегшує рух жовчних кислот до каналцевої мембрани через везикули, отримані від Гольджі. Крім того, гідроксикоричні кислоти здатні індукувати синтез внутрішньоклітинного транспортеру холестерину (SCP2), що відіграє значну роль у підтримці гомеостазу холестерину.

Для дубильних речовин також доведено гепатопротекторну дію, що реалізується насамперед завдяки їхній антиоксидантній та мембранопротекторній активності [10].

Отже, досліджуваний стандартизований ЕТЧР, порівняно з препаратом «Силімарин», мав краще виражену гепатопротекторну дію за умов експериментального підгострого парацетамол-етанолового гепатиту. Такий ефект зумовлений комбінованим складом екстракту чорнобривців, який містить гідроксикоричні кислоти, флавоноїди та дубильні речовини, адитивний синергізм яких сприяє нормалізації функціональної активності печінки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За умов експериментального підгострого парацетамол-етанолового гепатиту, введення нового екстракту трави чорнобривців розлогих у лікувально-профілактичному режимі в дозі 25 мг/кг нормалізує жовчосекреторну та жовчовидільну функції, зменшує цитолітичний синдром, відновлює показники ліпідного обміну.

Екстракт трави чорнобривців розлогих є перспективним об'єктом для подальших доклінічних досліджень з метою створення на його основі ефективного фітопрепарату для профілактики та лікування уражень печінки, зокрема МПП.

Список посилань – References

- [1] Allison, R., Guraka, A., Shawa, I. T., & Tripathi, G. (2023). Drug induced liver injury – a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.*, 26(8), 442-467. DOI: 10.1080/10937404.2023.2261848
- [2] Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., & Kullak-Ublick, G. A. (2019). Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0
- [3] Aprioku, J., & Gospel, P. (2021). Concurrent administration of acetaminophen and ethanol: impact on mouse liver and testis. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32(6), 1065-1074. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0136>
- [4] Di Lorenzo, C., Colombo, F., & Biella, S. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273-278. doi: 10.3390/nu13010273
- [5] Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz M., Stephens C., Ortega-Alonso A., Lucena I., & Andrade R. (2020). Drug induced liver injury: An update. *Arch. Toxicol.*, 94(10), 3381-3407. doi:10.1007/s00204-020-02885-1
- [6] Gerussi, A., Natalini, A., Antonangeli, F., Mancuso, C., Agostinotto, E., Barisani, D., Di Rosa, F., Andrade, R., & Invernizzi, P. (2021). Immune-mediated drug-induced liver injury: Immunogenetics and experimental models. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(9), 4557. doi:10.3390/ijms22094557
- [7] Gillesen, A., & Schmidt, H. H. (2020). Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther.*, 37(4), 1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y
- [8] Golla, V., Sampath, S. K., & Ranajit, K. K. (2014). Hepatoprotective activity of aqueous bark extract of *Alstonia scholaris* in paracetamol and ethanol induced liver damage in albino wistar rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*, (3), 1200-1220.
- [9] Grewal, P., & Ahmad J. (2019). Bile duct injury due to drug induced liver injury. *Curr. Hepatology. Rep.*, (18), 269-273. doi:10.1007/s11901-019-00474-0
- [10] Gupta, A., Singh, A. K., Kumar, R., Ganguly, R. (2019). Corilagin in Cancer: A Critical Evaluation of Anticancer Activities and Molecular Mechanisms. *Molecules*, 24(18), 3399. doi: 10.3390/molecules24183399
- [11] Hernández-Évole, H., Jiménez-Esquivel, N., & Pose, E. (2024). Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. *Ann Hepatol.*, 29(1), 101162. doi: 10.1016/j.aohp.2023.101162

- [12] Hora, S., & Wuestefeld, T. (2023). Liver Injury and Regeneration: Current Understanding, New Approaches, and Future Perspectives. *Cells*, 12(17), 2129. doi: 10.3390/cells12172129
- [13] International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2024-01. [Electronic access] URL: <https://www.findacode.com/icd-11/code-2125493521.html>
- [14] Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*, 16(6), 104-109. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s104
- [15] Ke, L., Lu, C. Shen, R. T., & Lu, B. (2020). Knowledge mapping of drug-induced liver injury: A scientometric investigation (2010-2019). *Front. Pharmacol.*, (11), 842. doi:10.3389/fphar.2020.00842
- [16] Kopcha, V. S., Kadubets, O. Ya., Snitsarenko, S. V. & Kurylyak, L. B. (2023). Медикаментозні та вірусні гепатити: нюанси диференційної діагностики [Drug-induced and viral hepatitis: nuances of differential diagnosis]. *Інфекційні хвороби – Infection diseases*, 2(112), 52-59. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14102>
- [17] Krittawong, C., Isath, A., Rosenson, R. S., Khawaja, M., & Wang, Z. (2022). Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *Am J Med.*, 135(10), 1213-1230. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021
- [18] Kuffner, E. K., Dart, R. C., Bogdan, G. M., & Hill, R. E. (2001). Effect of Maximal Daily Doses of Acetaminophen on the Liver of Alcoholic Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Intern Med.*, 161(18), 2247-2252. doi:10.1001/archinte.161.18.2247
- [19] Liver Tox: An Online Resource for Information on Drug-induced Liver Injury. Nation Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. URL: <https://www.niddk.nih.gov/news/archive/2022/livertox-online-resource-information-drug-induced-liver-injury> (last viewed date 14.01.2025).
- [20] Makin, A., & Williams, R. (2000). Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose. *QJM: An International Journal of Medicine*, 93(6), 341-349. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.6.341>
- [21] Marchyshyn, S. M., Berdey, T. S., & Demydyak, O. L. (2014). Мікроскопічний аналіз трави чорнобривців розлогих (Tagetes patula L.) [Microscopic analysis of annual marigold herb (Tagetes patula L.)]. *Фармацевтичний часопис – Pharmaceutical Journal*, (3), 12-18. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2011.3.2713>
- [22] McPheeters, M., O'Connor, E. A., Riley, S., Kennedy, S. M., Voisin, C., & Kuznac, K. (2023). Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, 330(17), 1653-1665. doi: 10.1001/jama.2023.19761
- [23] Mohagheghzadeh, A., Badr, P., Mohagheghzadeh, A., & Hemmati, S. (2023). Hypericum perforatum L. and the Underlying Molecular Mechanisms for Its Choleric, Cholagogue, and Regenerative Properties. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(6), 887. doi: 10.3390/ph16060887
- [24] Pendo, O. Q. (2021). Effects of paracetamol on the liver and kidney functions of a rat model following prolonged alcohol administration. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*, 12(2). URL: <http://ir-library.ku.ac.ke/handle/123456789/22625>
- [25] Shilpa, V. S., Shams, R., Dash, K. K., Pandey, V. K., & Dar, A. H. (2023). Phytochemical Properties, Extraction, and Pharmacological Benefits of Naringin: A Review. *Molecules*, 28(15), 5623. doi: 10.3390/molecules28155623
- [26] Sinclair, J. F., Szakacs, J. G., Wood, S. G., & Kostrubsky, V. E. (2000). Acetaminophen hepatotoxicity precipitated by short-term treatment of rats with ethanol and isopentanol: protection by triacetyloleandomycin. *Biochem Pharmacol.*, 59(4), 445-454. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00349-4
- [27] Stefanov, O. V. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. [Preclinical research of medicines: methodical recommendations]. Київ: Авіцена – Kyiv: Avitsena.
- [28] Taofiq, O., González-Paramás, A. M., & Barreiro, M. F. (2017). Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review. *Molecules*, 22(2), 281-288. doi: 10.3390/molecules22020281
- [29] Teschke, R. (2022). Treatment of Drug-Induced Liver Injury. *Biomedicines*, 11(1), 15. doi: 10.3390/biomedicines11010015
- [30] Tkach, S. M. (2018). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of drug-induced liver damage. *Health of Ukraine*, (2), 31-33.
- [31] Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Galevych, G. B. (2023). Вплив екстракту трави Tagetes Patula L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозототин-індукованого ураження [The influence of Tagetes Patula L. herb extract on the morphostructural changes of the pancreas under experimental streptozotocin-induced injury]. *Фармакологія та лікарська токсикологія. – Pharmacology and Drug Toxicology*, 17(5), 338-347. <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
- [32] Yan, M., Huo, Y., & Yin, S. (2018). Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.*, (17), 274-283. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019
- [33] Zduńska, K., Dana, A., & Kolodziejczak, A. (2018). Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol.*, 31(6), 332-336. doi: 10.1159/000491755
- [34] Zhang, Z. C., Hu, S. H., Peng, Y. Q., & Yan, H. S. (2019). The complete chloroplast genome of Mexican marigold (Tagetes erecta L., Asteraceae). *Mitochondrial DNA B Resour.*, 4(2), 3587-3588. doi: 10.1080/23802359.2019.1677191

EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF TAGETES PATULA L EXTRACT IN A MODEL OF PARACETAMOL-ETHANOL HEPATITIS

Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I., Galevych G. B.

Annotation. Drug-induced liver damage (DLD) is currently diagnosed in 5-7% of patients admitted to the hepatology department. Pharmacotherapy of DLD with registered drugs with hepatoprotective effects is not always effective, both due to the untimely start of treatment and due to the fact that known drugs cannot affect the main links of pathogenesis. A promising object for reducing the toxic effects of some drugs and ethanol on the liver can be considered a new extract of the herb of the Tagetes Patula L (EHTP), for which antioxidant, anticytolytic, membrane-protective effects have been established in previous studies. The aim of this work was to evaluate the effect of Tagetes Patula L herb extract on changes in clinical and biochemical parameters under conditions of paracetamol-ethanol hepatitis in rats. The studies were performed on a model of subacute paracetamol-ethanol hepatitis in white non-linear male rats, which were administered intragastrically daily for 2 weeks with a paracetamol suspension at a dose of 500 mg/kg and 1 ml of 40% ethanol. Ethanol was administered to potentiate the action of paracetamol. EHTP was administered at a dose of 25 mg/kg 2 weeks before pathology modeling and for 2 weeks during the reproduction of subacute hepatitis. The indicators of bile excretion, the content of bile acids and cholesterol in bile, the concentration of triglycerides in the blood, the activity of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase were studied. The results obtained were calculated using descriptive statistics, differences were considered significant at $p < 0.05$. Under the conditions of experimental subacute paracetamol-ethanol hepatitis,

the administration of EHTP significantly normalized the bile and bile secretory function of the liver, with an increase of 3.4 times ($p<0.05$) in bile volume, 3.2 times ($p<0.05$) in bile secretion rate, 1.6 times ($p<0.05$) in bile bile acids, and 1.7 times ($p<0.05$) in bile cholesterol. A powerful anticytolytic and anti-inflammatory effect of EHTP was registered. Silymarin was inferior in effectiveness to the studied extract. According to the studied pharmacological activity, EHTP exceeds the effect of the reference drug Silymarin. Marigold herb extract is a promising object for further preclinical research with the aim of creating an effective herbal preparation based on it for the prevention and treatment of liver lesions, including DLD.

Keywords: *Tagetes Patula* L herb extract, drug-induced liver damage, alcoholic liver damage, Silymarin, anti-inflammatory, hepatoprotective effect, medicinal plants.
