

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГАЛЕВИЧ Галина Богданівна

УДК 615:616.1.615.3:633.8.616-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *TAGETES PATULA L* ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ
УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Г.Б. Галевич

Наукові керівники: **Волощук Наталія Іванівна**, доктор медичних наук, професор;

Цубанова Наталя Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук, професор.

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Галевич Г.Б. Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula L.* при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню ефективності сухого екстракту трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*) при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення важливої наукової проблеми, а саме обґрунтування доцільності створення та вивчення нового сухого екстракту трави *Tagetes patula L.*, як перспективного органопротектора.

Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування екстракту трави *Tagetes patula L.* як органопротекторного засобу при медикаментозних ураженнях. Скринінгові дослідження екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) у дозах 5, 25 та 50 мг/кг, проведені на моделі гострого парацетамолового гепатиту, дозволили встановити залежність «доза–ефект» і визначити оптимальну дозу для подальших досліджень — 25 мг/кг. У зазначеній дозі екстракт проявляв виражену антицитолітичну дію, що підтверджувалася зниженням активності маркерного ферменту АЛТ, а також антиоксидантну активність (зменшення рівня ТБК-реактивних і підвищення вмісту відновленого глутатіону). При цьому його ефективність достовірно перевищувала як ефекти доз 5 і 50 мг/кг, так і дію препарату порівняння — силімарину у дозі 25 мг/кг (на 29–34 %; $p < 0,01$).

Вперше доведено, що екстракт трави *Tagetes patula* L. характеризується високим профілем безпеки та належить до V класу токсичності («практично нетоксичні речовини»), не проявляючи токсичних ефектів при введенні у дозах 5000–10000 мг/кг як за показником загибелі тварин, так і при макроскопічному дослідженні внутрішніх органів.

Дістало подальшого розвитку вивчення органопротекторних властивостей ЕЧТР: за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту встановлено виражену гепатопротекторну дію екстракту, що проявляється нормалізацією жовчоутворення (збільшення об'єму жовчі у 3,4 рази та швидкості секреції у 3,2 рази; $p < 0,05$), зменшенням цитолізу та холестазу, а також відновленням ліпідного обміну. Встановлено зниження вмісту тригліцеридів на 27% і холестеролу на 44% ($p < 0,01$), при цьому за більшістю показників ефективність екстракту перевищує дію силімарину.

Доповнено існуючі уявлення щодо механізмів антиоксидантної дії рослинних екстрактів з трави чорнобривців: показано, що ЕЧТР реалізує антиоксидантний ефект через одночасний вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів (зниження на 44–49%; $p < 0,01$) та відновлення ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи (підвищення активності каталази у 2 рази та вмісту відновленого глутатіону у 1,7–2,2 рази; $p < 0,01$).

За результатами морфологічних досліджень встановлено, що екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕЧТР) у дозі 25 мг/кг чинить виражений позитивний вплив на стан печінкової паренхіми щурів за умов парацетамол-етанолового гепатиту. У більшості часточок збережено типовий гістоархітектонічний рисунок, значно зменшені гемокапілярні порушення, а ознаки запалення були відсутні або мали поодинокий залишковий характер. Відмічено відновлення балкового рисунка паренхіми та практичну відсутність запальної реакції. Застосування екстракту супроводжувалося зниженням виразності гідропічної дистрофії на 41,4%, жирової — на 50%, запальної реакції — на 46,3%, тоді як відновлення

балкової структури печінкової паренхіми зростало більш ніж у 5 разів. За вираженістю органопротекторного впливу на печінку ЕТЧР перевищував ефективність препарату порівняння — силімарину.

За умов стрептозотоцинового діабету встановлено, що екстракт чинить виражений метаболічно коригуючий вплив: знижує рівень гіперглікемії у 1,2 рази, глікованого гемоглобіну — у 1,1 рази, інсуліну — у 1,4 рази ($p < 0,05$), а також тригліцеридів і холестеролу ($p < 0,01$). Виявлено виражену антиоксидантну дію (зниження ТБК-реактивності у 2,6 рази; $p < 0,05$), що супроводжується нормалізацією активності каталази та рівня відновленого глутатіону.

Вперше встановлено, що екстракт перешкоджає розвитку деструктивних змін у підшлунковій залозі, підвищує стійкість інсуліноцитів до ушкоджувальної дії стрептозотину та сприяє збереженню функціонально повноцінних панкреатичних острівців. За органопротекторною дією екстракт перевищує ефективність препарату порівняння — силімарину.

Практичне значення роботи полягає в тому, що отримані результати дозволяють поглибити сучасні уявлення про патогенетичні механізми медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів, зокрема підтверджують провідну роль оксидативного стресу та порушень енергетичного метаболізму у розвитку як гепато-, так і панкреатотоксичних ефектів. Показано, що фармакологічна корекція цих порушень за допомогою біологічно активних речовин рослинного походження може розглядатися як перспективний напрям створення засобів із полімодальною органопротекторною дією.

За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель № 158450 від 12.02.2025 «Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих», а матеріали роботи впроваджено в науково-педагогічний процес провідних закладів вищої медичної освіти.

Отримані результати фармакологічних і морфологічних досліджень обґрунтовують перспективність подальшого вивчення сухого екстракту трави

чорнобривців розлогих як полімодального органопротектора з вираженою антицитолітичною, антиоксидантною, протизапальною та метаболічно коригуючою дією для застосування при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози.

Ключові слова: медикаментозні ураження, гепатит, стрептозотоциновий діабет, підшлункова залоза, лікарські рослини, *Tagetes patula L.*, біохімічні зміни, антиоксидантна дія, протизапальна активність, токсичність, щури, морфологічна структура.

ABSTRACT

Halevych H. B. Experimental study of the efficacy of *Tagetes patula L.* herb extract in drug-induced liver and pancreatic injury.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 222 “Medicine”. – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The thesis is devoted to the experimental substantiation of the effectiveness of the dry extract of *Tagetes patula L.* herb in drug-induced lesions of the liver and pancreas. The dissertation presents a theoretical justification and an experimental solution to an important scientific problem, namely the substantiation of the feasibility of creating and studying a new dry extract of *Tagetes patula L.* herb as a promising organoprotective agent.

For the first time, the feasibility of using *Tagetes patula L.* herb extract as an organoprotective agent in drug-induced lesions has been experimentally substantiated. Screening studies of the *Tagetes patula* herb extract at doses of 5, 25, and 50 mg/kg, conducted on a model of acute paracetamol-induced hepatitis, made it possible to establish a “dose–effect” relationship and determine the optimal dose for further studies — 25 mg/kg. At this dose, the extract exhibited a pronounced anticytolytic effect, confirmed by a decrease in the activity of the marker enzyme ALT, as well as antioxidant activity (reduction of thiobarbituric acid-reactive substances levels and an increase in reduced glutathione content). At the same time, its effectiveness significantly exceeded both the effects of doses of 5 and 50 mg/kg and the action of the reference drug silymarin at a dose of 25 mg/kg (by 29–34%; $p < 0.01$).

For the first time, it has been proven that the *Tagetes patula L.* herb extract is characterized by a high safety profile and belongs to toxicity class V (“practically non-toxic substances”), showing no toxic effects when administered at doses of 5000–10000 mg/kg, both in terms of animal mortality and during macroscopic examination of internal organs.

Further development was given to the study of the organoprotective properties of extract: under conditions of subacute paracetamol–ethanol hepatitis, a pronounced hepatoprotective effect of the extract was established, manifested by normalization of bile formation (an increase in bile volume by 3.4 times and secretion rate by 3.2 times; $p < 0.05$), a decrease in cytolysis and cholestasis, as well as restoration of lipid metabolism. A decrease in triglyceride content by 27% and cholesterol by 44% ($p < 0.01$) was established; for most indicators, the effectiveness of the extract exceeded that of silymarin.

Existing concepts regarding the mechanisms of antioxidant action of plant extracts from *Tagetes patula* herb have been supplemented: it has been shown that extract realizes its antioxidant effect through simultaneous influence on lipid peroxidation processes (reduction by 44–49%; $p < 0.01$) and restoration of the enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidant system (increase in catalase activity by 2 times and reduced glutathione content by 1.7–2.2 times; $p < 0.01$).

According to the results of morphological studies, it was established that the *Tagetes patula* herb extract at a dose of 25 mg/kg exerts a pronounced positive effect on the state of the liver parenchyma of rats under conditions of paracetamol–ethanol hepatitis. In most lobules, the typical histoarchitectonic pattern was preserved, hemocapillary disturbances were significantly reduced, and signs of inflammation were absent or had a residual isolated character. Restoration of the trabecular pattern of the parenchyma and an almost complete absence of inflammatory reaction were noted. The use of the extract was accompanied by a decrease in the severity of hydropic degeneration by 41.4%, fatty degeneration by 50%, and inflammatory reaction by 46.3%, while restoration of the trabecular structure of the liver parenchyma increased more than fivefold. In terms of organoprotective effect on the liver, Extract exceeded the effectiveness of the reference drug silymarin.

Under conditions of streptozotocin-induced diabetes, it was established that the extract exerts a pronounced metabolically corrective effect: it reduces hyperglycemia levels by 1.2 times, glycated hemoglobin by 1.1 times, insulin by 1.4 times ($p < 0.05$),

as well as triglycerides and cholesterol ($p < 0.01$). A pronounced antioxidant effect was revealed (a 2.6-fold decrease in thiobarbituric acid-reactive substances; $p < 0.05$), accompanied by normalization of catalase activity and the level of reduced glutathione.

For the first time, it was established that the extract prevents the development of destructive changes in the pancreas, increases the resistance of insulin-producing cells to the damaging effects of streptozotocin, and contributes to the preservation of functionally intact pancreatic islets. In terms of organoprotective action, the extract exceeds the effectiveness of the reference drug silymarin.

The practical significance of the work lies in the fact that the obtained results allow deepening current understanding of the pathogenetic mechanisms of drug-induced lesions of internal organs, in particular confirming the leading role of oxidative stress and disturbances of energy metabolism in the development of both hepato- and pancreatotoxic effects. It is shown that pharmacological correction of these disorders using biologically active substances of plant origin can be considered a promising direction for creating agents with polymodal organoprotective action.

Based on the dissertation materials, a Ukrainian patent for a utility model No. 158450 dated February 12, 2025, "Method for obtaining a pharmacologically active plant substance from *Tagetes patula* herb," was obtained, and the materials of the work have been implemented in the scientific and educational process of leading higher medical education institutions.

The obtained results of pharmacological and morphological studies substantiate the перспективність of further investigation of the dry extract of *Tagetes patula* herb as a polymodal organoprotector with pronounced anticytolytic, antioxidant, anti-inflammatory, and metabolically corrective effects for use in drug-induced lesions of the liver and pancreas.

Keywords: drug-induced injuries, hepatitis, streptozotocin-induced diabetes, pancreas, medicinal plants, *Tagetes patula* L., biochemical changes, antioxidant activity, anti-inflammatory activity, toxicity, rats, morphological structure/

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2023). Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 17(5), 338–347. DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>. (Фахове видання України категорії Б).
2. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971> (Фахове видання України категорії Б).
3. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2025). Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-etanoлового гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(2), 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05) (Фахове видання України категорії Б).
4. Tsubanova, N.A., Voloshchuk, N.I., Halevych, H.B. (2025). Effect of *Tagetes patula* L. extract on liver and pancreas histostructure in models of ethanol-paracetamol hepatitis and streptozotocin diabetes in rats. *Одеський медичний журнал*, №5(196). С.83-89. DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-14> (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4).
5. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. (2026). Скринінгові дослідження пошуку оптимальної дози екстракту трави *Tagetes patula* L. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія*

«Медицина»), (1), 2825–2834. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2825-2834](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2825-2834) (Фахове видання України категорії Б).

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Патент на корисну модель № 158450 Україна, МПК А61К36/18 А61Р1/16. *Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих / Марчишин, С.М., Галевич, Г.Б., Цубанова, Н.А., Васенда, М.М., Волощук, Н.І., Слободянюк, Л.В., Будняк, Л.І. заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. - № у 202400046; заявл. 02.01.2024; опубл. 12.02.2025, бюл. № 7/2025. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1841728/>*

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Цубанова, Н.А., Галевич, Г.Б. (2022). Застосування лікарської рослинної сировини у терапії захворювань печінки. *Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук»*, Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р., с. 143–144. Тернопіль.

8. Галевич, Г.Б. (2023). Дослідження токсикологічного профілю екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали XX наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21–22 квітня 2023 р., с. 595–596. Вінниця.

9. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2023). Вивчення гострої токсичності екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали науково-практичної Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 25–26 жовтня 2023 р., с. 210. Харків: НФаУ.

10. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Гістологічне дослідження підшлункової залози за умов фармакокорекції експериментального

цукрового діабету екстрактом трави *Tagetes patula* L. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*, Одеса, 9–12 квітня 2024 р., с. 263–265. Одеса.

11. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Дослідження органопротекторної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри фармакології НФаУ «Експериментальна та клінічна фармакологія»*, Харків, 23–24 жовтня 2024 р., с. 125–127. Харків.

12. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Вивчення впливу екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі стрептозотоцинового діабету. *Матеріали науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 29–30 жовтня 2024 р., с. 278–279). Харків.

13. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2025). Антиоксидантний потенціал екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов експериментальної коморбідної патології у щурів. *Матеріали науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»* Харків, 28 жовтня 2025 р., с. 280. Харків.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ТЕРАПІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ УРАЖЕНЬ (огляд літератури)	26
1.1 Сучасні уявлення про лікарську хворобу як наслідок дії лікарських засобів	26
1.2 Патогенез медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози	30
1.3 Сучасні терапевтичні стратегії лікування медикаментозних уражень	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЗУВАННЯ ТА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>TARGETES PATULA L</i>	67
3.1 Пошук оптимальної дози екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів	67
3.2 Дослідження гострої токсичності екстракту трави <i>Tagetes patula L</i>	74
Резюме до розділу 3.....	77
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>TARGETES PATULA L</i> ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ.....	79

4.1	Вплив екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> на біохімічні та клінічні показники	80
4.2	Морфологічні зміни стану печінки під впливом екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> за умов експериментального ураження	91
	Резюме до розділу 4	103
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ПАНКРЕАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>TAGETES PATULA L</i> ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ.....		
		106
5.1.	Вплив екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> на біохімічні показники	106
5.2.	Морфологічна оцінка стану підшлункової залози під впливом екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> за умов стрептозотоцинового діабету	119
	Резюме до розділу 5.....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		132
ВИСНОВКИ.....		156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....		160
ДОДАТКИ.....		194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АП – активний продукт;
- АДФ – аденозиндіфосфат;
- АЛТ – аланінамінотрансфераза;
- АТС – анатоμο-терапевтично-хімічна класифікація;
- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт,
- АФК – активна форма кисню;
- БАР – біологічно активні речовини;
- ВГ – відновлений глутатіон;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ВРО – вільнорадикальне окислення;
- ДД – дієтичні добавки;
- ЕТМЛ – екстракт трави Мильнянки лікарської;
- ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди;
- ІК – інтактний контроль;
- КАК – каскад арахідонової кислоти;
- КП – контрольна патологія;
- ЛЗ – лікарські засоби;
- ЛФ – лужна фосфатаза;
- ЛОГ – ліпооксигеназа;
- ММР - матриксні металопротеїнази;
- НРЛЗ - небажані реакції на лікарські засоби;
- НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;
- РКД - рандомізоване клінічне дослідження;
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
- ТБК-АП – тіобарбітурової кислоти- активні продукти;
- СВ2 - канабіноїдні рецептори першого типу;
- цАМФ – циклічний аденозінмонофосфат;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ЦОГ-1 – циклооксигенази першого типу;

ЦОГ-2 – циклооксигенази другого типу;

DILI - Drug-Induced Liver Injury, лікарсько-індуковане ураження печінки

NAC - N-ацетилцистеїн;

IL – інтерлейкіни;

NAPQI - N-ацетил-p-бензохінонімін;

RUCAM - Roussel Uclaf Causality Assessment Method, Метод оцінки причинно-наслідкового зв'язку Русселя Уклафа при медикаментозному ураженні печінки

TNF α - – фактор некрозу пухлин альфа

TLR - Toll-подібні рецептори

ВСТУП

Обговорення вибору теми дослідження. Небажані реакції на лікарські засоби (НРЛЗ), що супроводжуються медикаментозними ураженнями органів, залишаються однією з провідних причин захворюваності та смертності, посідаючи четверте–шосте місце в їх структурі. За даними Le Louët H. (2023), Aung A.K. (2022), Chu M.T. (2023) та інших дослідників, медикаментозні ураження поступають лише серцево-судинним і онкологічним захворюванням, що підкреслює їх значущість та необхідність пошуку нових підходів до фармакотерапії ятрогенних патологій [1–3]. Найчастіше вони реєструються у онкохворих, коморбідних пацієнтів, а також у дітей, осіб похилого віку та вагітних [2,4].

Аналіз систем фармаконагляду різних країн свідчить про високу частоту уражень органів і систем, спричинених застосуванням лікарських засобів. Це зумовлює потребу у глибшому розумінні їх етіології та патогенезу [5–7]. Медикаментозні ураження можуть виникати у різних органах, однак їх частота і тяжкість залежать від фармакологічних властивостей препарату та особливостей органу-мішені. За даними Jiang H. (2022), серед усіх НРЛЗ найчастіше уражається шлунково-кишковий тракт (30,8%), тоді як ураження печінки становлять понад 14% [8].

З огляду на провідну роль печінки у біотрансформації ксенобіотиків, саме вона найчастіше зазнає медикаментозного ушкодження. Відомо, що гепатотоксичність може розвиватися під впливом різних груп лікарських засобів, зокрема антибактеріальних препаратів і нестероїдних протизапальних засобів [9,10]. Важливу роль у патогенезі лікарсько-індукованого ураження печінки відіграють оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція, що запускають процеси ушкодження гепатоцитів [11,12].

Проблема медикаментозного ураження підшлункової залози також набуває дедалі більшого значення. За даними Wolfe D. (2020), описано понад 200

лікарських засобів, здатних індукувати панкреатит [13]. У його розвитку, як і при ураженні печінки, ключову роль відіграють оксидативний стрес і мітохондріальні порушення, що свідчить про спільність патогенетичних механізмів.

Незважаючи на значну поширеність медикаментозних уражень, ефективні підходи до їх лікування залишаються обмеженими. За даними Dumont S. (2025), Keykha E. (2024), Adebisi A.A. та ін. [14–18], перспективним напрямком є застосування нетоксичних засобів з антиоксидантною та органопротекторною дією.

Сучасна терапія базується на усуненні етіологічного чинника та підтримці функцій уражених органів, однак навіть за цих умов не завжди вдається запобігти прогресуванню патології. Крім того, ефективність багатьох гепатопротекторів залишається недостатньо доведеною, особливо при поєднаному ураженні печінки та підшлункової залози. У зв'язку з цим зростає інтерес до фітопрепаратів, здатних впливати на кілька ланок патогенезу одночасно.

Серед рослинних засобів увагу привертають джерела біологічно активних речовин з антиоксидантною, протизапальною та мембранопротекторною дією. Проте навіть широко відомі фітопрепарати не завжди забезпечують достатній ефект, що обумовлює необхідність пошуку нових перспективних об'єктів дослідження.

У зв'язку з цим перспективним є вивчення нових видів лікарської рослинної сировини. За даними Insani W.N. (2025), їх дослідження потребує комплексного доклінічного та клінічного обґрунтування [19].

Враховуючи вищевказане, як перспективну ЛРС з метою розробки та фармакологічного дослідження інноваційного вітчизняного органопротекторного засобу для лікування медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози було обрано сухий екстракт трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L*), далі ЕТЧР.

Досліджуваний екстракт було отримано, стандартизовано за основним біологічно активними речовинами (БАР) та надано для проведення етапу доклінічних досліджень вченими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, під керівництвом доктора фармацевтичних наук професора Марчишин Світлани Михайлівни. За даними фармакогностичних досліджень було встановлено, що ЕТЧР містить 5,07% - гідроксикоричних кислот, 7,45% - флавоноїдів, 8,68% - дубильних речовин [Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. Такий склад екстракту обумовлює наявність в нього потужної антиоксидантної та мембранопротекторної дії, як характерних фармакологічних ефектів за даними Zuro R. (2024), Alqarni S (2024) та інших авторів [Помилка! Джерело посилання не знайдено.-Помилка! Джерело посилання не знайдено.] для рослинних поліфенолів.

Таким чином, обґрунтованою є доцільність фармакологічного дослідження екстракту *Tagetes patula* як потенційного органопротекторного засобу для лікування медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дослідження виконано за планом науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця) «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (№ держреєстрації 0124U000156 (2024-2028)). Дисертантка є співвиконавицею науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційною роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності використання сухого екстракту трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula* L.) як потенційного органопротекторного засобу при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні *завдання*:

- 1 Провести скринінгові дослідження та обґрунтувати оптимальну ефективну дозу екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов гострого медикаментозного (парацетамолового) ураження печінки.
- 2 Оцінити гостру токсичність досліджуваного екстракту на щурах та мишах.
- 3 Дослідити гепатопротекторну дію екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту за клінічними та біохімічними показниками.
- 4 Вивчити органопротекторну дію екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфологічний стан печінки на моделі підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.
- 5 Оцінити вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на показники вуглеводного та ліпідного обміну за умов стрептозотоцинового діабету.
- 6 Дослідити панкреатопротекторну дію екстракту трави *Tagetes patula* L. за морфологічними показниками підшлункової залози на моделі стрептозотоцинового діабету.

Об'єкт дослідження – медикаментозно-індуковані ураження печінки та підшлункової залози.

Предмет дослідження – фармакологічна активність сухого екстракту трави *Tagetes patula* (органопротекторна, гепатопротекторна, панкреатопротекторна, антиоксидантна, протизапальна, метаболічно коригуюча дія, а також показники його безпеки).

Методи дослідження

Фармакологічні (моделювання експериментального гострого парацетамолового гепатиту, відтворення підгострого парацетамол-етанолового гепатиту та стрептозотоцинового діабету; біохімічні (визначення активності каталази, вміст відновленого глутатіону, реактантів тіобарбітурової кислоти, вміст у жовчі жовчних кислот та холестеролу; у сироватці крові тригліцеридів, холестеролу, визначення активності АЛТ, лужної фосфатази ; дослідження рівня

глюкози, глікованого гемоглобіну, інсуліну); клінічні (динаміка маси тіла, об'єм жовчі, швидкість секреції жовчі, ваговий коефіцієнт печінки); токсикологічні (вивчення гострої токсичності), гістологічні (дослідження морфологічного стану печінки, підшлункової залози). Статистичні (методи описової статистики).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування сухого екстракту трави *Tagetes patula L* для терапії медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози..

Отримано нові данні щодо оптимального дозування стандартизованого сухого екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР). За умов гострого парацетамолового гепатиту, визначено що із діапазону доз досліджуваного екстракту від 5 мг/кг до 50 мг/кг оптимальною є доза 25 мг/кг, у якій досліджуваний екстракт чинить максимальну антицитолітичну та антиоксидантну дією та найбільш ефективно нормалізує ваговий коефіцієнт печінки (ВКП). ЕТЧР у дозу 25 мг/кг, було обрано для подальших фармакологічних досліджень.

Вперше вивчено гостру токсичність ЕТЧР за умов внутрішньошлункового введення щурам та мишам обох статей у дозі 5000 мг/кг та 10000 мг/кг та доведено, що екстракт чорнобривців не чинить токсичної дії, що дозволяє його віднести до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Вперше досліджена специфічна органопротекторна дія ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту. Доведено, що введення досліджуваного екстракту статистично значуще нормалізувало показники об'єму жовчі та швидкості секреції жовчі на рівні препарату порівняння Силімарину, збільшуючи їх відносно групи контрольної патології у 3,4 рази ($p < 0,05$) та 3,2 рази ($p < 0,05$) відповідно. За здатністю відновлювати вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі, ЕТЧР також вірогідно перевищував ефективність Силімарину. Введення ЕТЧР дозволило нормалізувати вміст тригліцеридів та холестеролу у сироватці крові із зменшенням відповідно їх

вмісту відносно тварин контрольної патології на 27 % ($p < 0,01$) та на 44 % ($p < 0,01$), відносно групи що отримувала Силімарин на 17 % ($p < 0,001$) та на 23 % ($p < 0,001$). ЕТЧР достовірно зменшував ВКП на 29% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та на 17% ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Силімарину. Доведена потужна антицитолітична та антиоксидантна дія досліджуваного екстракту яка статистично значуще перевищує ефективність Силімарину. Гістологічні дослідження печінки підтверджують гепатопротекторну дію ЕТЧР за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

Вперше за умов стрептозотоцинового цукрового діабету встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТЧР зменшувало гіперглікемію натще у 1,2 рази ($p < 0,05$), рівень глікованого гемоглобіну у 1,1 рази ($p < 0,05$) та знижувало компенсаторно підвищений інсулін у 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Встановлено вірогідне зменшення вмісту тригліцеридів у 1,2 рази ($p < 0,01$), холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,01$) за умов введення досліджуваного екстракту. Значною перевагою ЕТЧР є потужна антиоксидантна дія із вірогідним зменшенням ТБК -реактивів у 2,6 рази ($p < 0,05$), підвищенням вмісту ВГ у 1,7 рази ($p < 0,05$), активності каталази у 1,5 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, що корелює із нормалізацією активностей АЛТ та лужної фосфатази. За антиоксидантною, антицитолітичною дією ЕТЧР достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння Силімарину та Глібенкламід. Гістологічні дослідження підшлункової залози підтверджують органопротекторну дію ЕТЧР за умов експериментальної ятрогенії.

Важливою перевагою нового екстракту перед препаратом порівняння Силімарином є потужна антиоксидантна дія, яка реалізується за трьома напрямками: зменшенням продуктів окислення (ТБК-реактивів на 44 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, на 49 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно контрольної патології); відновленням ферментативної ланки ендогенної антиоксидантної системи (збільшення активності каталази у 2 рази ($p < 0,01$), відносно контрольної

патології); відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення вмісту відновленого глутатіону у 2,2 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові, у 1,7 рази ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно контрольної патології).

У дисертаційній роботі вперше встановлено спектр фармакологічної дії досліджуваного екстракту трави *Tagetes patula*: доведено його виражену антицитолітичну, антиоксидантну дію, здатність нормалізувати показники вуглеводного та ліпідного обмінів за умов експериментальних ятрогенних патологій. Встановлений спектр фармакологічної активності обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати дозволяють поглибити сучасні уявлення про патогенетичні механізми медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів, зокрема підтверджують провідну роль оксидативного стресу та порушень енергетичного метаболізму у розвитку як гепато-, так і панкреатотоксичних ефектів. Показано, що фармакологічна корекція цих порушень за допомогою біологічно активних речовин рослинного походження може розглядатися як перспективний напрям створення засобів із полімодальною органопротекторною дією. За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель № 158450 від 12.02.2025 «Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих».

Результати доклінічного вивчення нового екстракту, який одержано з трави *Tagetes patula L* упроваджено у науково-педагогічну роботу кафедри кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології *Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова*; кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка; кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; відділення післядипломної освіти КЗВО ЛОР «Львівська

медична академія імені Андрея Крупинського; кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету.

Отриманий екстракт у подальшому заплановано впровадити у виробництво в якості дієтичної добавки як профілактично-лікувальний засіб у терапії медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено результати власних досліджень автора. Формулювання мети та завдань дослідження здійснено спільно з науковими керівниками – професорами Волощук Н.І. та Цубановою Н.А., за участю яких також розроблено загальний методологічний підхід і дизайн доклінічних експериментальних досліджень.

Дисертанткою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз і систематизацію сучасних наукових літературних джерел, що дозволило обґрунтувати актуальність теми, визначити напрями дослідження та сформулювати концепцію роботи.

Авторкою самостійно виконано весь обсяг експериментальних досліджень, включаючи відтворення моделей патологічних станів, введення досліджуваного екстракту, відбір біологічного матеріалу, проведення біохімічних, морфологічних та інших лабораторних досліджень. Первинну обробку результатів, їх статистичний аналіз, узагальнення та інтерпретацію отриманих даних здійснено самостійно із застосуванням сучасних методів обробки інформації. Гістологічні дослідження було здійснено за консультативної допомоги і при участі гістолога ННПФ Ю. Б. Лар'яновської.

На основі отриманих результатів дисертанткою сформульовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Результати дослідження відображені у наукових публікаціях, підготовлених за безпосередньої участі автора, де дисертантці належить провідна роль у виконанні експериментальної частини, аналізі результатів та підготовці матеріалів до друку.

Авторка також брала безпосередню участь у розробці та обґрунтуванні способу одержання фармакологічно активної рослинної субстанції, що підтверджується отриманням патенту України на корисну модель.

Усі розділи дисертаційної роботи підготовлено та викладено авторкою особисто.

Апробація матеріалів дисертації

Результати дисертаційної роботи оприлюднено на: VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (27-28 жовтня 2022 р., м. Тернопіль); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023» (21-22 квітня 2023 р., м. Вінниця); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmasu» (25-26 жовтня 2023 р., м. Харків); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (9–12 квітня 2024 р., м. Одеса); міжнародній науково-практичній конференції “Експериментальна та клінічна фармакологія”, присвячена 100-річчю кафедри фармакології НФаУ (23-24 жовтня 2024 р., м. Харків); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю “Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації” (29-30 жовтня 2024 р., м. Харків); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю “Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації” (28 жовтня 2025 р. м. Харків).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України, з них 1 вийшла у виданні, яке входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q4). Опубліковано 1 патент України на корисну модель, а також 7 тез доповідей на наукових форумах. В опублікованих працях дисертантом повністю викладені отримані результати та висвітлені основні положення дисертації.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку літератури (всього 261 літературне посилання, з яких 20 – кирилицею та 241 – латиною), додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінка. Робота ілюстрована 14 таблицями, 40 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ
РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ТЕРАПІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ
УРАЖЕНЬ (огляд літератури)

1.1. Сучасні уявлення про лікарську хворобу як наслідок впливу лікарських препаратів

Поняття «лікарська хвороба» сьогодні розглядають як поліетіологічний патологічний стан, що виникає через взаємодію лікарських засобів з організмом і проявляється клінічно значущими небажаними реакціями навіть у терапевтичних дозах. За визначенням ВООЗ, це будь-яка патологічна реакція, що виникає під дією препарату незалежно від режиму застосування [24-27]. Водночас такі реакції часто складно передбачити, оскільки вони залежать від поєднання генетичних, імунних і метаболічних факторів [28,29].

Важливо відрізнити власне побічні реакції від небажаних подій, які виникають під час лікування, але не завжди пов'язані з препаратом. Для цього використовують фармаконагляд, шкали причинності (наприклад, Naranjo) та клінічну оцінку [30]. Як зазначають Edwards і Aronson, це реакції, які можуть змусити змінити дозу або взагалі відмінити препарат [28].

У дослідженні Alenzi К.А. із співавторами (2022) [31] показано, що протягом року було зафіксовано 4114 випадків медикаментозної хвороби, пов'язаних із 242 препаратами. Частіше такі реакції виникали у жінок (56,1%), ніж у чоловіків (43,8%) ($p < 0,05$). Найбільше випадків було пов'язано з антибактеріальними засобами (26,9%), гематологічними (19,7%) та психотропними препаратами (12,9%). Серед окремих ліків виділялися ципрофлоксацин (7,7%) і комбінація лопінавір/ритонавір (4,1%).

Найбільш часто використовують механістичну класифікація небажаних реакції на ліки, яку підтримує ВООЗ, яка поділяє медикаментозні реакції на дві основні категорії – *тип А* (від англ. *augmented* – посилений) та *тип В* (від *bizarre* – химерні). Пізніше цю класифікацію було доповнено типами реакцій С, D [Помилка! Джерело посилання не знайдено.,Помилка! Джерело посилання не знайдено.,Помилка! Джерело посилання не знайдено.-Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. Нижче наведено характеристики реакцій типів А–D:

1 **Тип А** (дозозалежні, «посилений») – негативні реакції на ЛЗ, що залежать від дози. Вони реєструються у будь-якого пацієнта за умови високого дозування і/або тривалого використання і складають приблизно 85–90% усіх побічних реакцій. Типові приклади: передозування та токсичні ефекти (напр., печінкова недостатність при передозуванні парацетамолу або гастропатії при тривалому застосуванні НПЗЗ). Реакції типу А є передбачуваними, мають низьку летальність і піддаються корекції (дозу можна зменшити або припинити лікування) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.].

1 **Тип В** (ідіосинкратичні, “химерні”) – це непередбачувані побічні реакції, які не залежать від фармакологічних властивостей ЛЗ чи його дози. Вони є рідкісними, проте характеризуються важким клінічним перебігом і значним ризиком для життя пацієнта. Реакції на ЛЗ типу В мають імунопатологічне або генетичне патогенез. Класичним прикладом реакції типу В є анафілактичний шок при введенні пеніциліну, а також синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз спричинений карбамазепіном.

2 **Тип С** (латентні, кумулятивні) – реакції, що виявляється при тривалому застосуванні ЛЗ, через їх накопичення в організмі або пролонговану фармакодинамічну дію. Вони дозо- та часозалежні. До класичних прикладів відноситься синдром Кушинга та супресія гіпоталамо-гіпофізарно-наддиркової осі при тривалому призначенні глюкокортикостероїдів, що призводить до ендокринної дисрегуляції. В онкологічній практиці прикладом є кумулятивна кардіотоксичність антрациклінів, зокрема доксорубіцину, яка через механізми

оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції призводить до дилатаційної кардіоміопатії [Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. З огляду на ризик необоротного ураження органів, ключову роль у профілактиці відіграє фармакологічний моніторинг, що включає контроль кумулятивної дози, оцінку функцій критично вразливих органів та оптимізацію режиму терапії. При перших ознаках токсичності рекомендовано зменшення дози, збільшення інтервалів між введеннями або припинення лікування, що сприяє регресу патологічних змін.

3 *Tun D* (відстрочений) – реакції, що проявляються через значний час після початку лікування або навіть після його завершення. Реакції типу D можуть бути дозозалежними. Прикладом, може бути тератогенний ефект (уроджені вади розвитку у дітей, матері яких приймали тератогенні препарати під час вагітності) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. Оскільки відстрочені реакції виявляються після значного інтервалу із застосуванням ЛЗ, їх профілактика і лікування складні; іноді пошкодження є незворотними або мало піддаються терапії.

Найбільшу увагу, на нашу думку, потребують реакції типу А, які можна спрогнозувати, попередити і які піддаються фармакокорекції.

Класифікація небажаних реакцій, яку підтримує ВООЗ, поділяє їх на типи А–D [27,28,32-34]. Тип А — дозозалежні реакції, вони найчастіші (85–90%), зазвичай передбачувані і піддаються корекції [32]. Тип В — рідкісні, але тяжкі, часто імунного або генетичного походження. Тип С пов'язані з накопиченням препарату при тривалому застосуванні, а тип D проявляються через значний час, іноді вже після завершення лікування [35,36]. Найбільше практичне значення мають реакції типу А, бо їх реально попередити.

За даними David R.E. (2024) [37], медикаментозні ураження є частою причиною звернень по медичну допомогу. Частка госпіталізацій через них становить 3–6% у США та 3–11% у країнах Європи. У середньому близько 6 випадків на 1000 осіб на рік пов'язані з лікарськими ускладненнями, і 39% із них

потребують госпіталізації. При цьому приблизно третину таких ситуацій можна було б попередити [38].

Як показує аналіз Jiang H. (2022) [8], найчастіше уражається шлунково-кишковий тракт (30,8%), далі йдуть шкіра (22,4%) і гепатобіліарна система (14,2%). Саме ураження печінки часто стає причиною відкликання препаратів з ринку. Загалом ці три системи формують понад 65% усіх побічних реакцій [8,39,40].

Особливо вразливими є діти, оскільки їх ферментні системи ще не повністю сформовані, а багато препаратів не проходили повного тестування в цій групі [1]. Через це навіть невелике передозування може призвести до серйозних наслідків. Також високий ризик мають онкологічні пацієнти: понад 20% їх госпіталізацій пов'язані з ускладненнями лікування [41]. У дослідженні Yan H. (2024) [42] показано, що 21,5% таких госпіталізацій спричинені побічними реакціями, найчастіше — фебрильною нейтропенією (25%) і нудотою з блюванням (20%). Більшість цих реакцій передбачувані ($\approx 89\%$), і до 60% з них можна попередити.

Окремо варто згадати поліфармацію — одночасний прийом п'яти і більше препаратів. У таких випадках ризик побічних реакцій зростає у 2–3 рази [43], головню через лікарські взаємодії. Тому важливо регулярно переглядати призначення і за можливості зменшувати їх кількість [33,44,45].

Механізми токсичності поділяють на фармакокінетичні та фармакодинамічні. У першому випадку йдеться про накопичення препарату (наприклад, при порушенні функції нирок), у другому — про небажані ефекти навіть при нормальних концентраціях. Велику роль відіграють генетичні фактори: наприклад, HLA-B*15:02 асоційований із тяжкими шкірними реакціями [47], а фермент CYP2D6 бере участь у метаболізмі понад 20% лікарських засобів і має значний поліморфізм [48,49]. Для багатьох таких випадків уже існують рекомендації щодо корекції дози [50]. Також встановлено, що варіанти гена DPYD підвищують ризик токсичності хіміотерапії [51,52].

Крім генетики, важливу роль відіграють і епігенетичні механізми, які можуть змінювати активність ферментів без зміни ДНК. Вони впливають як на метаболізм, так і на ефективність препаратів, особливо у літніх пацієнтів [45].

Актуалізуючи проблематику лікарської хвороби, слід резюмувати, що 85-90% медикаментозних уражень відносяться до НРЛЗ типу А, патогенез може бути зумовлений як фармакокінетичними так і фармакодинамічними особливостями ЛЗ. Основними предикторами розвитку медикаментозних уражень слід вважати коморбідність, поліфармацію, фармакогенетичні та епігенетичні детермінанти, а особливо вразливими когортами є діти, вагітні, геріатричні пацієнти.

1.2. Патогенез медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози

Печінка, як центральний орган біотрансформації та елімінації ксенобіотиків, є основною мішенню лікарсько-індукованого ушкодження. Провідна роль у метаболізмі ліків, зокрема за рахунок системи цитохрому P450, зумовлює надзвичайно високі ризики розвитку гепатоцелюлярної, холестатичної або змішаної форм токсичності. Лікарсько-індуковане ураження печінки (Drug-Induced Liver Injury, DILI) є важливою клініко-патофізіологічною категорією, яка, за сучасними епідеміологічними даними, становить від 1 до 5% усіх випадків дисфункції печінки та залишається основною причиною ідіопатичного гострого розладу гепатиту в низці країн. Значущість DILI як ускладнення зростає в умовах поліфармації, застосування нових молекул із невизначеним токсикологічним профілем, а також у клінічно вразливих популяціях (геріатричних, педіатричних, онкологічних, коморбідних пацієнтів) [40].

Механізми реалізації DILI можуть набувати як безпосереднього цитотоксичного характеру, пов'язаного з прямою дією активних метаболітів на гепатоцити, так і опосередкованого шляху, зумовленого імунно

опосередкованою гепатопатією, в основі якої лежать ідіосинкратичні імунopatологічні реакції гіперчутливості [54].

До ендогенних (внутрішньоклітинних) механізмів гепатотоксичності належать процеси, опосередковані утворенням біологічно активних, реактивних метаболітів із гепатотоксичним потенціалом. Загальновідомим прикладом DILI є передозування парацетамолу (ацетамінофену), при якому внаслідок перенасичення основних шляхів біотрансформації активується альтернативний шлях із залученням ферменту CYP2E1 системи цитохрому P450, що фактично до утворення токсичного проміжного метаболіту — N-ацетил-p-бензохіноніміну (NAPQI) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. У терапевтичних дозах цей проміжний метаболіт швидко зв'язується з глутатіоном, піддається кон'югації та інактивується. Однак у випадку передозування кількість NAPQI збільшує детоксикаційний потенціал клітин, що призводить до підвищення запасів глутатіону, ковалентного зв'язку метаболіту з критичними білковими структурами, зокрема мітохондріальними, та утворення білково-лігандних аддуктів. Така взаємодія індукує важку мітохондріальну дисфункцію, спричиняє порушення мембранного потенціалу, вивільнення цитохрому, активацію каспазного каскаду та, що особливо значуще, посилює посилену генерацію активних форм кисню (АФК) і азоту, що замикає патологічне коло окисного стресу та завершує масивний некроз гепатоцитів. Ураження печінки, у такому випадку носить масштабний характер та супроводжується системною запальною реакцією з високим ризиком формування печінкової недостатності [56,57].

Окрему патогенетичну категорію становлять ЛЗ, які порушують β -окиснення жирних кислот у мітохондріях, що призводить до мікроемуліярного стеатогепатиту. Такі препарати, як вальпроєва кислота, тетрацикліни, забезпечують функціональну активність ключових ферментів β -окиснення, зумовлюючи внутрішньоклітинну акумуляцію ліпідів, зниження продукції АТФ та ініціацію апоптозу гепатоцитів. У свою чергу імунологічно осередковані DILI характерні для осіб, що мають генетичну схильність до розвитку ідеосинкразії і

їх медикаментозне ураження печінки не залежать від дози ліків. В їх основі лежить механізм гаптен-опосередкованої сенсibiliзації: реактивні метаболіти препаратів зв'язуються з білками гепатоцитів, утворюючи неоантигени, які активують Т-клітинну імунну відповідь. Надалі запускається цитотоксичний каскад, який включає CD8⁺-лімфоцити, макрофаги (купферівські клітини) та вивільнення медіаторів лише (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), що викликає апоптотичну або некротичну загибель гепатоцитів. Прикладами таких реакцій є гепатотоксичність, спричинена ізоніазидом, сульфаніламидами, алопуринолом, азатіоприном. Найбільш складні у клінічній діагностиці — змішані форми DILI, коли метаболічне пошкодження посилюється вторинною імунною відповіддю, що створює самопідтримувальний цикл пошкодження. Це вимагає виключно відміни ЛЗ та застосування імуномодуючої або гепатопротекторної терапії. Враховуючи високу клінічну значущість та показуючи фатальні наслідки DILI, актуальним залишається пошук біомаркерів, здатних на ранніх стадіях ідентифікувати ураження хвороби, а також розробка фармакогенетичних та епігенетичних алгоритмів стратифікації ризику гепатотоксичності ЛЗ та пошук ефективних терапевтичних стратегій із органопротекторною скерованістю [58-62].

Окрему клініко-патогенетичну категорію складають холестатичні механізми DILI, що характеризується порушенням процесів утворення, секреції та відтоку жовчі з наступним ушкодженням гепатобіліарної системи, включно з інтрабекулярними та інтерлобулярними жовчними протоками. Одним із ключових механізмів, тут виступає пригнічення функцій жовчних транспортних білків, зокрема білка екструзії жовчних кислот BSEP (bile salt export pump), що зафіксовано від застосування пацієнтом анаболічних стероїдів, комбінованих оральних контрацептивів, фенотіазинів (наприклад, хлорпромазину). У таких випадках формується так званий бланд-холестаза — форма без істотного гепатоцелюлярного некрозу, але з вираженим внутрішньоклітинним застоєм жовчі та цитоплазматичними включеннями [63].

Інші ЛЗ, як-от амоксицилін/клавуланова кислота, карбамазепін та фенітоїн, здатні ініціювати холестатично-гепатоцелюлярну форму DILI, з комбінованим пошкодженням мембран гепатоцитів та епітелію жовчних каналців, що клінічно проявляється змішаним гепатитом з жовтяницею. У разі тяжкого або затяжного синдрому перебігу можливе формування "втрачених жовчних проток" (синдром зникнення жовчних проток), який морфологічно проявляється редукцією або повним зникненням міжчастичних жовчних протоків. Імуноопосередковані механізми медикаментозного холестази також заслуговують окремої уваги, зокрема у випадку застосування імунотерапевтичних моноклональних антитіл — інгібіторів контрольного току імунотолерантності (наприклад, анти-CTLA-4 або анти-PD-1), які здатні індукувати аутоімунний деструктивний холангіт із запаленим натисканням жовчних протоків, що морфологічно нагадує первинний склерозуючий холангіт. Отже, патогенетичний спектр холестатичного ураження гепатобіліарної системи охоплює як метаболічно-індуковані (оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція), так і імунологічно-опосередковані форми токсичності, які вимагають остаточної диференціації для забезпечення адекватної терапевтичної тактики [64-66].

Провідною ланкою патогенезу DILI, за Allison R. із співат. (2023) [67] (рис.1) є оксидативний стрес. На рис. 1. наведено генералізовані патологічні зміни печінки, пов'язані з мітохондріальною дисфункцією внаслідок побічної реакції на лікарський засіб. Дисфункція печінкових мітохондрій може виникнути, коли реактивні метаболіти ЛЗ порушують комплекси, залучені в мітохондріальний транспортний ланцюг електронів, що призводить до підвищеного утворення АФК, і є наслідком передчасної реакції електронів з молекулярним киснем.

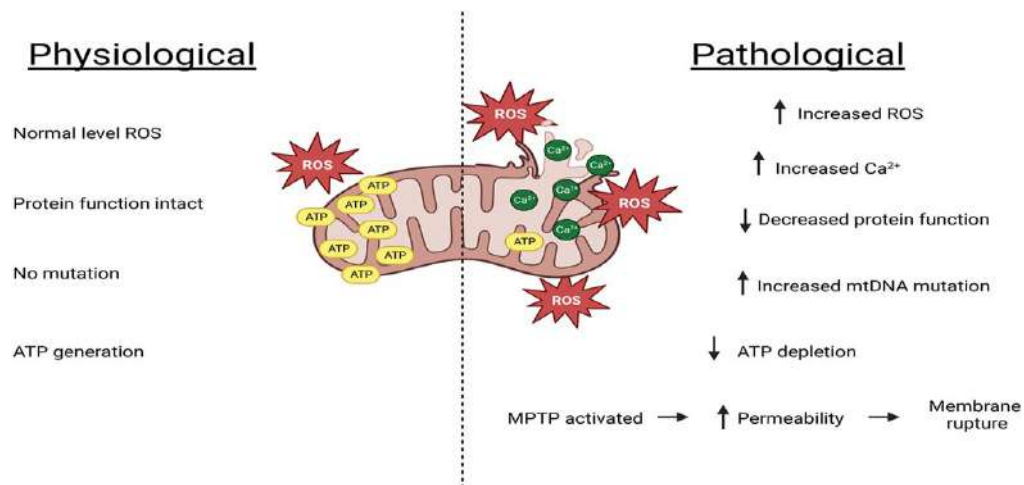


Рис. 1.1. Роль окислативного стресу та мітохондріальної дисфункції у патогенезі DILI за Allison R. із співат. (2023) ROS – активні форми кисню.

Глутатіон, як ендогенний клітинний антиоксидант, нейтралізує АФК шляхом відновлення. Глутатіон є трипептидом (γ -L-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин), присутнім у всіх тканинах і особливо висококонцентрований у печінці. Інші внутрішньоклітинні процеси з використанням глутатіоні включають клітинну диференціацію, проліферацію та апоптоз, процеси, пов'язані з мікротрубочками, та імунну функцію. Запаси глутатіону, через застосування ЛЗ, можуть досить швидко вичерпатися або бути недостатніми для зменшення кількості вільних радикалів до безпечного рівня, що, як наслідок, призведе до пошкодження клітинних компонентів.

Іншим сигнальним шляхом, як зображено на рис.1.1, який може призвести до надмірного виробництва АФК, є запалення через вивільнення прозапальних медіаторів, таких як TNF- α та IFN- γ , де концентрація АТФ остаточно знижується, що відбувається на початку пошкодження гепатоцитів, і це посилює виробництво у мітохондріях АФК. Також, зростає концентрація сімейства білків Bcl-2, що регулюють смерть клітин, що сприяє апоптозу. Однак через виснаження АТФ клітина не здатна загинути (зазвичай АТФ надходить через гліколіз або окисне фосфорилування, що є ключовим фактором апоптотичної загибелі клітин). Підвищення рівня АФК активує перехідні пори

мітохондріальної проникності, що додатково посилює виробництво АФК і призводить до набряку мітохондрій, апоптозу або некрозу. Збільшення генерації рівнів АФК активує N-кінцеву кіназу c-Jun (JNK), мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), яка вважається критичною контрольною точкою між фізіологічним і патологічним станом клітин. Візуальне узагальнене (рис.1.1) пошкодження мітохондрій ЛЗ із розвитком оксидативного стресу характерно для флутаміду, вальпроєвої кислоти, троглітазону і диклофенак [68].

Аналогічне розуміння патогенезу медикаментозного ураження печінки наведено у дослідженні Shi S. із співат. (2021) [56] (рис.1.2). На представленому рис. 1.2, авторами дослідження доведено, що експозиція ксенобіотиків, алкоголю, вірусів або ліпідного перевантаження гепатоцитів, ініціації кількох програм клітинної загибелі чинить генпатотоксичність. Такими клітинним програмами, індукованими ліками є:

Каспаза-незалежний апоптоз, обумовлений транслокацією фактора апоптоза АІФ (apoptosis-inducing factor) з мітохондрій у цитозоль;

Каспаза-залежний апоптоз, активований вивільненням CytC (цитохрому c), з утворенням апоптосом та запуском каспазного каскаду;

Некроптоз, у якому критичну роль виконують протеїнкінази RIPK1, RIPK3 і MLKL, що за умов оксидативного стресу стимулюють ефект некротичного пошкодження клітин;

Регульований некроз, спричинений мітохондріальною пермеабілізацією (MPT) через активацію CYPD, перевантаження клітини іонами кальцію та зниження продукції АТФ.

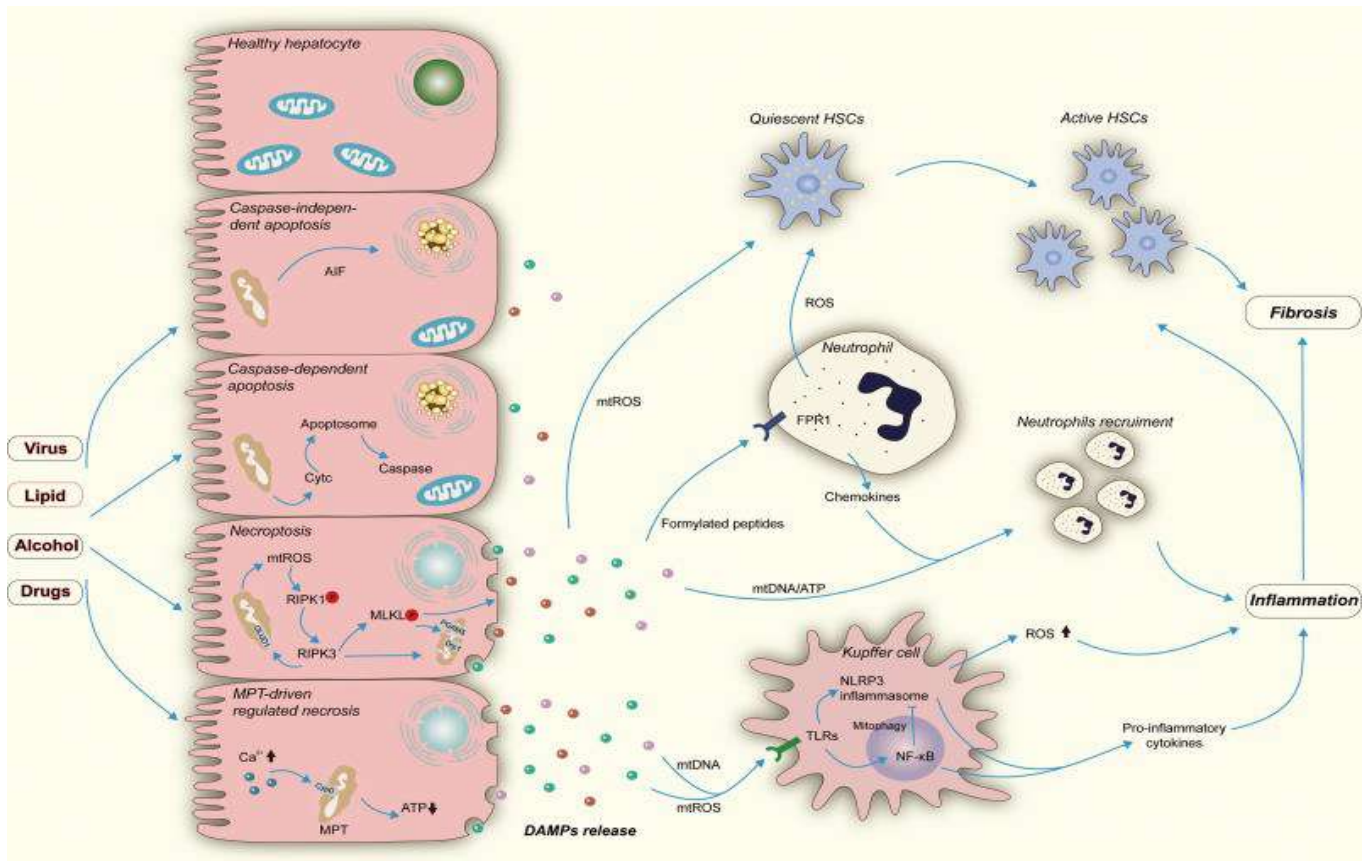


Рис. 1.2. Роль окисдатовного стресу та мiтохондрiальної дисфункцiї в загибелi гепатоцитiв та фiброгенезi.

Результатом зазначених форм клiтинної загибелi гепатоцитiв є вивiльнення DAMPs (молекулярний патерн, пов'язаний з пошкодженням), зокрема мiтохондрiальної ДНК (mtDNA), АФК (на рис.1.1. та рис 1. 2 позначення ROS) та формованих пептидiв, якi запускають вторинну iмунозапальну вiдповiдь. Ключову роль у цьому вiдiграють клiтини Купфера, якi через активацiю Toll-подiбних рецепторiв (TLR) та iнфламасоми NLRP3 продукують прозапальнi цитокiни (наприклад, TNF- α , IL-1 β), сприяючи прогресуванню запального мiкрооточення.

Одночасно, АФК та mtDNA активують зiрчастi клiтини гепатоцитiв (на рис.1.2 HSCs), iнiцiуючи iх диференцiацiю зi стану спокою у фiброцитоподiбний фенотип, який експресує компоненти позаклiтинного матриксу та збiльшує розвиток фiброзу.

Таким чином, окислювальний стрес внаслідок застосування ЛЗ, індукує мітохондріальну дисфункцію, деструкцію гепатоцитів, імунозапальні, що підсилює тяжкість медикаментозного ураження, а також призводить до його хронізації й створює умови для розвитку прогресуючого гепатофіброзу.

Діагностика медикаментозного гепатиту базується на комплексному підході з урахуванням клінічної картини, лабораторних змін, анамнестичних даних, виключення альтернативної етіології та використання шкали причинно-наслідкового аналізу, таких як RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) [69], яка розраховується для кожного відповідного препарату. Загальний бал шкали RUCAM складається з балів за 8 окремих факторів у 7 категоріях, які допомагають визначити «сигнатуру» ураження печінки, викликаного прийомом ліків. Ці фактори: час до початку; тривалість застосування ЛЗ; фактори ризику; супутні препарати; немедикаментозні причини ураження печінки; попередня інформація про гепатотоксичність препарату; відповідь на повторне застосування ЛЗ.

Слід зазначити, що, глибше розуміння патогенетичних механізмів дозволяє не тільки диференціювати тип ураження, але й прогнозувати його тяжкість та ймовірність хронізації [37,40,56].

У контексті медикаментозних уражень різних органів та систем пацієнта, слід звернути увагу на медикаментозний панкреатит. Який становить близько 3–5% усіх випадків гострого панкреатиту, а його перебіг може бути важким і вимагати негайного втручання [70].

Понад 200 препаратів, за даними Wolfe D. (2020) [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**] корелюють з розвитком медикаментозного ураження підшлункової залози, наприклад:

- ✓ противірусні засоби для лікування ВІЛ (наприклад, диданозин, інгібітори протеази, особливо в комбінації з ритонавіром),
- ✓ імуносупресанти та хіміотерапевтичні засоби (азатиоприн, б-меркаптопурин, стрептозотонин, L-аспарагіназа),

- ✓ антибіотики (метронідазол, тетрацикліни, цефалоспоріни),
- ✓ протиразкові препарати (сульфасалазин, месаламін),
- ✓ протитуберкульозні засоби (ізоніазід),
- ✓ анальгетики-антипіретики (метамізол, парацетамол, ацетілсаліцилова кислота),
- ✓ кардіологічні засоби (каптоприл, еналаприл, аміодарон),
- ✓ та ін.

Механізми розвитку медикаментозного панкреатиту до кінця не вивчені та можуть варіюватися залежно від препарату. Одним із найпоширеніших механізмів є ідіосинкратична реакція гіперчутливості, опосередкована Т-лімфоцитами, коли метаболіт препарату діє як гаптен, запускаючи імунну відповідь у підшлунковій залозі. Такий механізм описаний для тіопуринів (азатіоприну, 6-меркаптопурину) та сульфаніламідів. Генетичні дослідження вказують на асоціацію між розвитком панкреатиту при застосуванні тіопуринів та певними алелями HLA (наприклад, HLA-DQA1 02:01–DQB1 02:02), що підтверджує імунну природу реакції. Інший механізм полягає в прямій цитотоксичній дії на ацинарні клітини підшлункової залози. Наприклад, вальпроєва кислота та тетрацикліни можуть пошкоджувати мембрани панкреатоцитів і мітохондрії, спричиняючи вивільнення лізосомальних ферментів та автоліз тканин залози. Деякі препарати, зокрема інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, можуть викликати набряк протоків підшлункової залози через активацію калікреїн-кінінової системи. Крім того, певні медикаменти, такі як інгібітори протеази, можуть спричиняти гіпертригліцеридемію, що є відомим фактором ризику розвитку панкреатиту. Мітохондріальна токсичність також розглядається як можливий механізм, особливо при застосуванні противірусних препаратів, які можуть пригнічувати реплікацію мітохондріальної ДНК, що призводить до енергетичного дефіциту та пошкодження клітин підшлункової залози. У випадку тетрациклінів припускається, що їх висока концентрація в жовчі може мати прямий токсичний

вплив на підшлункову залозу. Метронідазол може сприяти утворенню вільних радикалів, які токсичні для β -клітин підшлункової залози, що потенційно може ініціювати панкреатит. Окрім того, опіоїди можуть викликати спазм сфінктера Одді через стимуляцію μ -рецепторів, що призводить до підвищення тиску в панкреатичних протоках і рефлюксу ферментів, сприяючи розвитку панкреатиту. Розуміння цих механізмів є важливим для запобігання та своєчасного виявлення медикаментозно-індукованого панкреатиту, що підкреслює необхідність ретельного моніторингу пацієнтів, які отримують потенційно небезпечні препарати [58, 59, 71].

Резюмуючі, доступні дані, можна зробити висновок, що медикаментозне ураження печінки та підшлункової залози, можуть бути індуковані одними і тими ж самими ЛЗ, мають спільні риси патогенезу із акцентуванням на оксидативном стресі. Поглиблене розуміння молекулярної фарматоксикології, персоналізація фармакотерапії та впровадження постмаркетингового нагляду є ключовими складовими сучасного підходу до зменшення лікарсько-індукованої патології. Тільки за умови поєднання доказової медицини, клінічної настороженості та молекулярних технологій можливо досягти оптимального балансу між терапевтичною ефективністю та безпечністю медикаментозного лікування.

Важливим питанням сучасної медицини є пошук нових терапевтичних агентів та розробка нових терапевтичних стратегій з метою попередження і/або лікування медикаментозних уражень.

1.3. Сучасні терапевтичні стратегії лікування медикаментозних уражень

Сучасні підходи до лікування медикаментозних уражень, попри різну етіологію, базуються на кількох простих принципах: прибрати токсичний чинник, підтримати функцію органа і, за можливості, застосувати органопротектори. У випадку ураження печінки чи підшлункової залози першим

кроком завжди є відміна препарату, який імовірно викликав ушкодження [72, 73].

Далі проводять детоксикаційні заходи. У гострих випадках це можуть бути промивання шлунка, адсорбенти, форсований діурез і корекція водно-електролітного балансу. За даними Nosack T. (2023) [40], при тяжких інтоксикаціях ефективними можуть бути гемодіаліз або гемоперфузія, особливо для речовин, що добре виводяться (саліцилати, вальпроат, метанол) [74].

У деяких випадках застосовують специфічні антидоти. Найвідоміший приклад — N-ацетилцистеїн при передозуванні парацетамолу. Як показали Jiang S.X. (2022) та Walayat S. (2021) [75, 76], він відновлює запаси глутатіону і запобігає ушкодженню гепатоцитів. За даними Popescu M. (2024) та Jerome R.N. (2024) [77,78], NAC також може використовуватися і при інших варіантах гострої печінкової недостатності, хоча докази не завжди однозначні [55,79].

Паралельно важливо підтримувати функції органів. При медикаментозному гепатиті контролюють гідратацію, рівень глюкози, коагуляцію та ризик енцефалопатії. У тяжких випадках розглядають трансплантацію печінки [80,81]. При медикаментозному панкреатиті лікування стандартне: інфузії, знеболення, контроль ускладнень [82,83].

У складних випадках застосовують плазмаферез. Як показали Tan EX (2020) та Narikrishnan S. (2024) [85,86], він покращує виживаність при гострій печінковій недостатності. За даними Maiwall R. (2024) [87], ефект пов'язаний із видаленням токсинів, цитокінів і продуктів некрозу. У деяких випадках він також зменшує аутоімунний компонент [88]. Водночас при панкреатиті використовується обмежено, переважно при гіпертригліцеридемії [92,93], хоча описані окремі успішні випадки (Cao L., 2023) [94].

Гепатопротектори широко застосовуються, особливо в країнах Східної Європи та Азії [95], хоча їх ефективність не завжди має сильну доказову базу. Найчастіше використовують антиоксиданти, урсодезоксихолеву кислоту, амінокислоти та комбіновані засоби. Наприклад, силімарин проявляє

антиоксидантні властивості і може знижувати рівень трансаміназ [96], хоча вплив на клінічні результати залишається дискусійним.

Урсодезоксихолева кислота ефективна при холестатичних ураженнях [97,98], а адеметіонін покращує жовчовиділення і регенерацію печінки [72,99]. У випадках імунного ураження можуть застосовуватися глюкокортикостероїди [80,101].

Серед інших засобів використовують L-карнітин, вітамін Е та інші антиоксиданти. Водночас жоден гепатопротектор не є універсальним рішенням, і їх застосування часто залежить від клінічної ситуації. Наприклад, як показують дослідження Baicus C. (2024) та Hsieh R. Y. (2023) [112,113], для деяких засобів ефективність у гепатології обмежена.

В цілому, навіть найбільш популярні препарати, як-от есенціальні фосфоліпіди або комбіновані засоби, мають суперечливу доказову базу [104,105]. Саме тому наразі силімарин вважається одним із небагатьох засобів, який має хоча б обмежені РКД при медикаментозних ураженнях.

Загалом лікування таких станів залишається переважно підтримуючим. Ключовим є припинення дії токсичного препарату і контроль функції органів [72].

Останнім часом активно досліджуються лікарські рослини як потенційні джерела гепатопротекторів. За даними Thilagavathi R. (2023) та Muhammad A. (2017) [115,116], багато рослин (розторопша, солодка, артишок, куркума) мають антиоксидантні та мембранопротекторні властивості (рис. 1.3) .

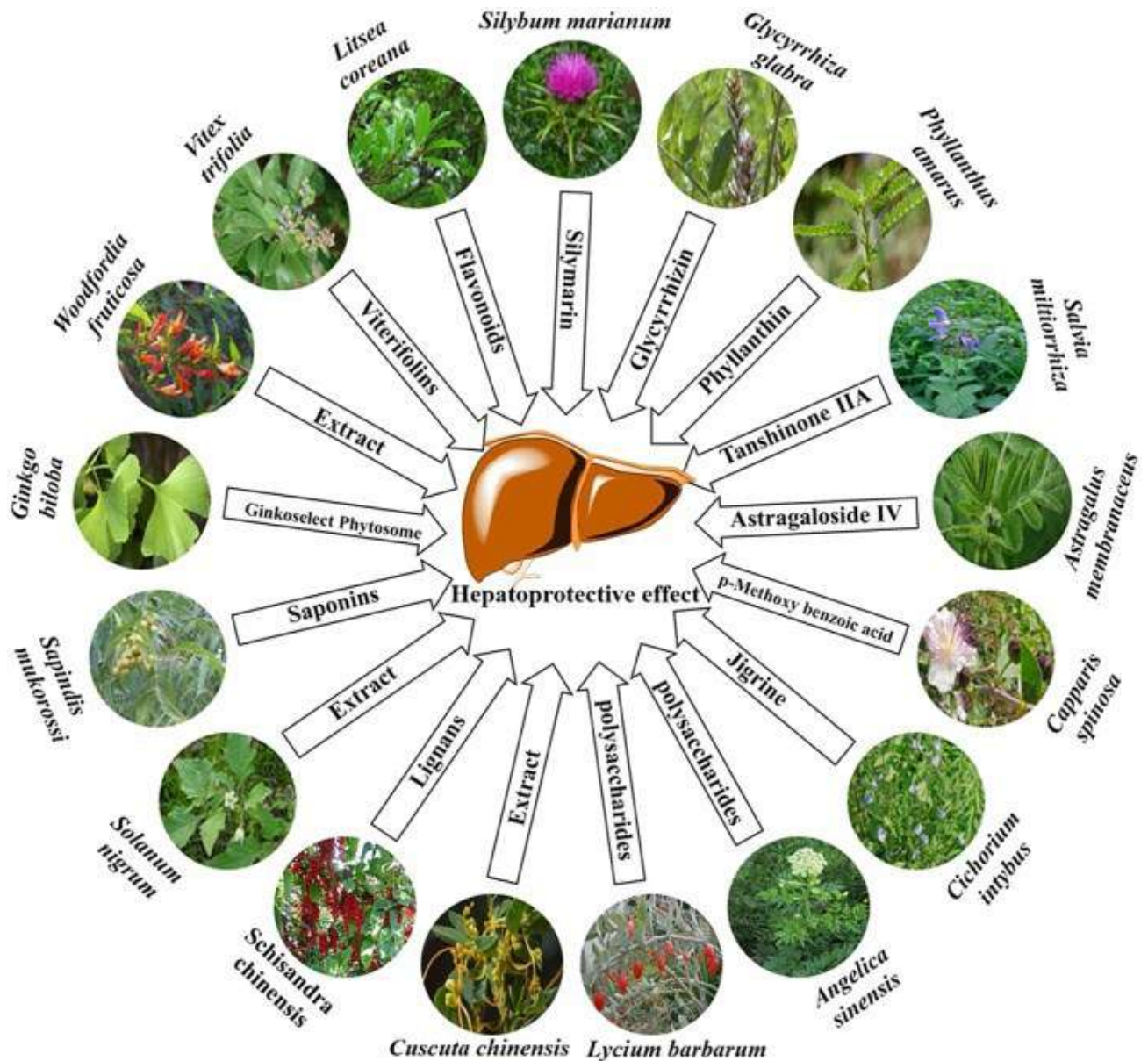


Рис. 1.3. ЛРС із гепатопротекторним ефектом, за Muhammad A. (2017).

Слід більш детально розглянути ЛРС із гепатопротекторною дією.

Однією з найбільш вивчених лікарських рослин з гепатопротекторними властивостями є *Розторопша плямиста* (*Silybum marianum* L.). Основною фармакологічно активною фракцією є силімарини — комплекс флаволігнанів (силібінін, ізосилібінін, силідіанін, силікрин), що утворюється в плодах рослини. Ці сполуки характеризуються вираженою антиоксидантною активністю, здатністю стабілізувати фосфоліпідний бішар клітинних мембран, а також модулювати експресію захисних ферментів гепатоцитів, таких як

супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза. Силімарин інгібує пероксидне окиснення ліпідів, знижує рівень прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) та зменшує проникність мембран гепатоцитів, що в сукупності сприяє збереженню їх функціональної активності при токсичному впливі ксенобіотиків. У численних клінічних дослідженнях встановлено, що застосування препаратів силімарину призводить до статистично значущого зниження рівнів печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у пацієнтів з медикаментозними гепатопатіями, алкогольним та метаболічним ураженням печінки. За даними дослідження Calderon Martinez E. (2023) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.] саме антицитолітичний ефект є основою позитивного впливу на печінку Силімарину. Окрім того, розторопша проявляє жовчогінну дію, що додатково поліпшує трофіку та детоксикаційну функцію печінки. Високий профіль безпеки та позитивна фармакодинаміка силімарину зумовили його включення до національних та міжнародних протоколів як базового фітотерапевтичного засобу у лікуванні хронічних та токсичних уражень печінки [118].

Гостроквітник китайський (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.), відомий також як лимонник, є перспективним джерелом біологічно активних лігнанів, серед яких найвідомішими є шизандрін, гамішизін та деоксишизандрін. Зазначені сполуки належать до класу дибензо-циклооктадієнових лігнанів і мають комплексну фармакологічну активність, зокрема гепатопротекторну, антиоксидантну та адаптогенну. Показано, що екстракти плодів *S. chinensis* здатні пригнічувати процеси ліпопероксидації в гепатоцитах, посилювати експресію антиоксидантних ферментів, зокрема супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, а також підвищувати рівень внутрішньоклітинного глутатіону. У доклінічних моделях токсичного гепатиту, індукованого чотирьохлористим вуглецем (CCl₄), введення екстракту лимоннику знижувало рівні сироваткових трансаміназ та маркерів окисного стресу, зберігаючи морфологічну цілісність печінкової паренхіми [119]. Крім того, лігнани шизандри проявляють виражену мембранопротекторну дію, стабілізуючи

біомембрани гепатоцитів, і здатні інгібувати прозапальні цитокинові каскади. У традиційній китайській медицині препарати з *S. chinensis* активно використовуються при хронічних вірусних гепатитах, цирозі печінки та загальному виснаженні організму, що підтверджує багатовіковий клінічний досвід застосування цієї рослини як ефективного гепатотропного засобу. [120,121]

Оман високий (Inula helenium L.) та кульбаба лікарська (Taraxacum officinale Weber ex F.H.Wigg.) є представниками родини айстрових, що традиційно використовуються в народній медицині при патологіях гепатобіліарної системи. Основними біологічно активними сполуками, що містяться в коренях цих рослин, є сесквітерпенові лактони (зокрема алантолактон, ізоалантолактон) та інулін — фруктан з пребіотичною дією. Сесквітерпенові лактони чинять виражену протизапальну дію через пригнічення NF-κB-залежної транскрипції прозапальних цитокинів і ферментів (NO-синтази, COX-2), а також потенційно сприяють індукції апоптозу активованих клітин Купфера, що знижує інтенсивність запального процесу в печінковій паренхімі. Інулін, у свою чергу, демонструє гепатомодулюючу активність, зокрема шляхом нормалізації кишкової мікробіоти та зменшення ендотоксिनного навантаження на печінку, опосередковано знижуючи системне запалення. Дослідження *in vivo* показали, що екстракти кореня кульбаби можуть стимулювати жовчовиділення, покращуючи функціональний стан гепатобіліарної системи та чинять анальгезуючу дію, тоді як оман продемонстрував антиоксидантні властивості, зменшуючи перекисне окиснення ліпідів у гепатоцитах. Таким чином, фітопрепарати на основі цих рослин можна розглядати як потенційні ад'юванти у терапії хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, зокрема гепатитів і холециститів [122-124].

Достатньо відомою ЛРС із гепатопротекторною дією є *Артишок посівний (Cynara scolymus L.)* — багаторічна рослина родини айстрових, широко відома як джерело біологічно активних сполук з мембранопротекторними,

жовчогонними властивостями. Найважливішими метаболітами є цинарин (1,5-дикафеоїлхінна кислота), який є похідним кофеїнової кислоти, а також флавоноїдні глікозиди (лютеолін, апігенін тощо). Експериментальні та клінічні дані свідчать, що стандартизовані екстракти артишоку чинять холеретичну дію за рахунок стимуляції синтезу і секреції жовчі гепатоцитами, що опосередковується через активацію експресії транспортних білків жовчних кислот у мембрані гепатоцитів. Крім того, цинарин та флавоноїди проявляють антиоксидантну та мембранопротекторну активність, зменшуючи рівень активних форм кисню (АФК), стабілізуючи фосфоліпідний бішар клітинних мембран і пригнічуючи перекисне окиснення ліпідів. У клінічній практиці застосування препаратів на основі *Synara scolymus* сприяє зниженню рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), нормалізації ліпідного профілю (зменшенню загального холестерину та ЛПНЩ), а також поліпшенню суб'єктивного самопочуття пацієнтів із функціональними порушеннями гепатобіліарної системи [125-127]. Ці властивості роблять артишок перспективним компонентом у складі фітотерапевтичних комплексів при хронічних медикаментозних ураженнях печінки.

Куркума довга (Curcuma longa L.) — багаторічна рослина родини імбирних (*Zingiberaceae*), активно використовується в традиційній медицині Південної Азії як гепатотропний засіб. Її підземне кореневище є джерелом куркуміну — ліпофільного поліфенольного діарилгептану (1,7-біс(4-гідрокси-3-метоксіфеніл)-1,6-гептадієн-3,5-діон), що відповідає за характерне інтенсивне жовто-помаранчеве забарвлення. Куркумін чинить багатовекторну фармакологічну дію, серед якої найбільш вивченими є антиоксидантна, протизапальна та антифібротична активність. Його антиоксидантна здатність зумовлена як безпосереднім скевенджингом вільних радикалів, так і активацією транскрипційного фактора Nrf2, що індукує експресію антиоксидантних ферментів II фази детоксикації (глутатіон-S-трансфераза, NAD(P)H-квіноредуктаза 1, гемоксигеназа-1). У дослідженнях *in vivo* куркумін демонструє

гепатопротекторні властивості, пригнічуючи активацію зірчастих клітин печінки (hepatic stellate cells), яка є ключовим механізмом розвитку фіброзу. Окрім того, він поліпшує жовчовиділення, стимулюючи активність жовчних транспортерів у гепатоцитах. Проблема низької біодоступності куркуміну (менше 1%) пов'язана з його поганою розчинністю у воді та швидким метаболізмом у кишечнику і печінці. Проте новітні фармацевтичні підходи, такі як ліпосомальні системи доставки та коадміністрація з піперином (інгібітором глюкуронідації), значно підвищують його системну експозицію. Кілька клінічних досліджень продемонстрували позитивний вплив куркуміну на біохімічні показники у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, включно зі зменшенням рівнів АЛТ, АСТ, γ -ГТ та редукцією стеатозу при ультрасонографічній оцінці. Сукупність цих ефектів робить *Curcuma longa* перспективним джерелом фітокомпонентів для застосування у комплексній терапії медикаментозних уражень гепатобіліарної системи [128,129]. На нашу думку, слід відзначити неоднозначність застосування ЛРС на основі куркуми у лікуванні патологій гепатобіліарної системи, так за даними дослідження Lombardi N. (2021) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.] в Італії за 9 місяців одного року було описано 23 випадки ушкодження печінки (з них 7 – гострий гепатит) асоційованих із застосуванням дієтичних добавок що містили екстракт *Curcuma longa*.

Активно вивчаються сьогодні на підтвердження гепатопротекторного ефекту *Glycyrrhiza glabra* L. (солодка гола) та *Amaranthus lividus* L. (лікарський диморфант) — рослини з тривалою традицією застосування у фітотерапії як джерела БАР із антиоксидантною спрямованістю. Корені *G. glabra* містять гліциризинову кислоту — тритерпеновий сапоніновий глікозид, що виявляє виражені протизапальні, мембранопротекторні та антиоксидантні властивості. Основний механізм її дії полягає в стабілізації клітинної мембрани гепатоцитів, пригніченні вивільнення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) та інгібуванні активності фосфоліпази А₂. Крім того, гліциризин модулює глюкокортикоїдну

відповідь через пригнічення 11β -гідроксистероїддегідрогенази II типу, що потенціює ендогенну протизапальну відповідь. У традиційній китайській медицині *Glycyrrhiza glabra* широко входить до складу комбінованих фітозасобів, які призначаються при гепатитах, холестазі та медикаментозному ураженні печінки. З іншого боку, *Amaranthus lividus*, представник родини *Amaranthaceae*, є цінним джерелом токотрієнолів (рідкісних форм вітаміну E) та сквалену, що чинять антиоксидантну та мембранопротекторну дію, особливо в умовах підвищеного оксидативного навантаження на клітини гепатобіліарної системи. Токотрієноли завдяки своєму ступеню ненасиченості здатні більш ефективно вбудовуватися в фосфоліпідний бішар і нейтралізувати ліпідні радикали, ніж α -токоферол. Сквален, у свою чергу, бере участь у біосинтезі стероїдів та має властивості поглинача синглетного кисню, знижуючи інтенсивність ліпідного перекисного окиснення в мембранах гепатоцитів. Сукупно ці властивості зумовлюють потенційну доцільність включення екстрактів *G. glabra* та *A. lividus* до комплексних фітотерапевтичних засобів, спрямованих на профілактику та лікування медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози [131-134].

Наступна ЛРС - *Raphanus sativus var. niger* (чорна редька) є представником родини *Brassicaceae* та відома своєю холеретичною, холекінетичною та детоксикаційною активністю, що зумовлено високим вмістом глюкозинолатів, зокрема глюкорафаніну та його продуктів гідролізу — ізотіоціанатів. Ці біоактивні сполуки індукують експресію ферментів фази II біотрансформації, включаючи глутатіон-S-трансферази (GST) та NAD(P)H:хінонокетон-редуктази, а також модулюють транскрипційну активність шляхом активації Nrf2-залежного антиоксидантного шляху. Активізація цього каскаду призводить до посиленого зв'язування електрофільних метаболітів із глутатіоном та їх подальшого виведення з жовчю. Крім того, екстракти *R. sativus* стимулюють секрецію жовчі шляхом впливу на мускаринові рецептори жовчовивідних шляхів, що потенційно сприяє зниженню інтестинальної реабсорбції токсичних

сполук та їх ентерогепатичної циркуляції. У контексті медикаментозних уражень печінки, особливо за наявності холестатичного компоненту, фармакологічні властивості чорної редьки можуть бути корисними як ад'ювантна терапія, що сприяє прискореному виведенню гепатотоксичних метаболітів і зменшенню рівня системного оксидативного стресу [135-138].

Імбир лікарський (*Zingiber officinale*) представник родини *Zingiberaceae*, є джерелом БАР, зокрема гінгеролів, шогоаолів і парадолів, які належать до класу фенольних сесквітерпенів. Ці сполуки проявляють мультикомпонентну фармакологічну активність, зокрема антиоксидантну, протизапальну та антиеметичну. В експериментальних моделях токсичного гепатиту, зокрема за умов індукції CCl_4 або парацетамолом, екстракти імбиру знижували рівень ТБК-реактантів, що є маркером пероксидного окиснення ліпідів, і одночасно підвищували активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази в тканинах печінки. Цей ефект пов'язують з активацією Nrf2-залежної транскрипції антиоксидантних ферментів та пригніченням експресії прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) через інгібування NF- κ B-сигнального каскаду. Крім того, імбир впливає на ентеральну нервову систему шляхом взаємодії з 5-HT $_3$ -серотоніновими рецепторами, що пояснює його ефективність у зменшенні нудоти та блювання – частих супутників медикаментозного ушкодження печінки або підшлункової залози [139,140]. У мета-аналізі Zhou Q. (2023) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.] встановлено, що прийом імбиру був пов'язаний зі значним зниженням АЛТ, зменшенням інсулінорезистентності, але не впливав на патологічно підвищенні показники АСТ, загальної холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та не нормалізував індекс маси тіла.

Резюмуючи наявні дані щодо ЛРС, яка традиційно вважалася як джерело БАР із гепатопротекторними властивостями, слід відзначити неоднозначність опублікованих досліджень, не відповідність деяких досліджень вимогам

доказової медицини та фактично повну відсутність вивчення токсичності лікарських рослин.

Сучасна медицина потребує актуалізації питання лікарської хвороби та пошуку можливих ЛЗ із органопротекторною дією серед нової ЛРС, що збігається із висновком Thilagavathi R. (2023) [115] щодо вивчення нових лікарських рослин із потенційною гепатопротекторною дією.

Перспективним органопротектором та антиоксидантом, для терапії медикаментозних уражень, на нашу думку можна вважати *Tagetes patula* L. (Чорнобривці розлогі). *Tagetes patula* L., представник родини *Asteraceae*, є однорічною трав'янистою рослиною, що в Україні здебільшого культивується як декоративна культура, проте має значний фармакологічний потенціал. Незважаючи на первинне використання у ландшафтному дизайні, біоактивні компоненти *T. patula* зумовлюють його перспективність у терапії медикаментозних уражень. Традиційна медицина різних країн, включно з українською етнофармакологічною практикою, застосовувала рослину з метою нормалізації функцій шлунково-кишкового тракту, як засіб із м'якою діуретичною активністю, а також для поліпшення психоемоційного стану, що може свідчити про наявність анксиолітичного та нейромодуючого ефектів. **[Помилка! Джерело посилання не знайдено.]** Останніми роками *Tagetes patula* привертає увагу науковців як джерело нових БАР з потенційною гепатопротекторною та детоксикаційною дією [143].

Хімічний профіль *Tagetes patula* L. вирізняється багатоконпонентністю і включає леткі, поліфенольні та ліпофільні вторинні метаболіти, що потенційно зумовлюють фармакологічну активність екстрактів цієї рослини. Ефірна олія, яка акумулюється переважно в суцвіттях, становить 0,2–0,5% сухої маси квіток і є предметом інтенсивного дослідження за допомогою аналітичних методів, таких як газова хроматографія в поєднанні з мас-спектрометрією. Серед домінуючих компонентів леткої фракції виділяють (E)- β -каріофілен — сесквітерпеновий вуглеводень, що становить до 25% загального вмісту олії. Він

характеризується високим ступенем біоактивності завдяки селективній агоністичній дії на периферичні канабіноїдні рецептори другого типу (CB2), що опосередковує його протизапальний потенціал без психоактивної дії, притаманної CB1-лігандам. Інші важливі терпенові представники ефірної олії Чорнобривців розлогих — оцімен і його ізомери, лімонен, γ -терпінен, α -пінен — демонструють синергічний ефект у контексті антимікробної та цитопротекторної активності, знижуючи ризик тетрахлорметан-індукованого ушкодження печінки [143].

Поліфенольний спектр трави *T. patula* включає унікальні флавонольні структури, серед яких особливу увагу привертають кверцетагетин (6-гідрокси-похідне кверцетину) та патулетин (5-гідрокси-похідне), що характеризуються високою електрофільною активністю, здатною до реакцій з вільними радикалами, завдяки наявності додаткових гідроксильних груп у бензольному кільці. Крім них, у квітках виявлено рутин, ізокверцитрин та інші глікозидні форми кверцетину, що стабілізують біодоступність і подовжують період напіввиведення молекули-агоніста. Пігментна функція цих флавоноїдів корелює з фотопротекторним ефектом, а також здатністю до інгібування ліпідної пероксидації в біомембранах печінкових клітин. Каротиноїдний комплекс представлений переважно лютеїном, який може досягати до 70% сумарного каротиноїдного пулу, та меншою мірою зеаксантином і їх ефірами. Лютеїн, будучи тетратерпеноїдом з вираженою антиоксидантною активністю, виявляє властивість інтегруватися у фосфоліпідні бішари клітинних мембран, де виконує роль фізіологічного скавенджера синглетного кисню та вільних радикалів [144,145].

Крім того, *T. patula* синтезує гетероциклічні сірковмісні сполуки тіофенового ряду, які є хемотаксономічними маркерами роду *Tagetes*. Серед них виділяють α -тертієніл та бітієніли — речовини, що демонструють виражену протипаразитарну, фунгіцидну та бактеріостатичну активність, опосередковану інгібуванням ферментативної активності мікробних клітин [146].

Хоча прямі гепатопротекторні або панкреопротекторні ефекти тіофенів на сьогодні залишаються недостатньо вивченими, їх участь у зниженні ендотоксичного навантаження за рахунок антимікробної дії може розглядатися як непряма детоксикаційна властивість.

Таким чином, хімічна складова *T. patula* відображає складний біоактивний ансамбль, потенційно здатний модулювати багатофакторні механізми медикаментозного пошкодження печінки та підшлункової залози та може розглядатися як перспективний фармакологічний об'єкт.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено фармакологічну активність сухого екстракту трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L*) (далі ЕТЧР), який було вперше отримано та надано на доклінічні дослідження доктором фармацевтичних наук проф. Марчишин С. М. (Тернопільський державний медичний університет, Україна).

Основні групи БАР та їх кількісний вміст, за якими стандартизовано ЕТЧР у фармакогностичних дослідженнях під керівництвом проф. Марчишин С.М. наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Основні групи БАР та їх кількісний вміст сухого екстракту трави *Tagetes patula L*

	групи БАР	кількість у екстракті, %
1	дубільні речовини	8,68
2	флавоноїди	7,45
3	гідроксикоричні кислоти	5,07

Наявність у складі ЕТЧР значної кількості групи поліфенолів, у тому числі дубильних речовин (8,68 %), флавоноїдів (7,45 %) та гідроксикоричних кислот (5,07%), для яких загальновідомі антиоксидантна та цитопротекторна дія, що встановлені для даних груп БАВ, але для інших ЛРС, дозволяє припустити органопротекторну дію у екстракту чорнобривців за умов експериментальних ятрогеній.

На етапі доклінічного дослідження застосовували як препарати порівняння:

1 Силімарин (таблетки 22,5 мг за силібініном, «Дарсил», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у дозі 25 мг/кг, яка рекомендована

у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів із потенційною гепатопротекторною дією, та відповідає максимальній терапевтичній дозі для людини 420 мг на добу (по 2 табл, що містять 70 мг силімарину 3 рази на добу. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [147].

2 Глібенкламід (таблетки 5 мг, “Глібенкламід”, АТ “Фармак”, Україна) у дозі 0,6 мг/кг, яка відповідає середньодобовій дозі для людини згідно коефіцієнта видової чутливості [148].

Експериментальні дослідження проведені з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та за методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів [148].

Дослідження виконано на базі сертифікованої «Науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів кафедри фармакології» (свідоцтво про технічну компетентність №030/18 від 1.11.2018 р., чинне до 31.10.2023 р., №171/23 від 6.12.2023 р., чинне до 05.12.2028 р.).

У роботі використано 176 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г та 24 миші масою 18-22 г.

Піддослідні тварини (щури та миші) утримувалася в однакових стандартизованих умовах віварію, на стандартному раціоні відповідно до затверджених санітарно-гігієнічних вимог віварію. Усі експериментальні дослідження проведено у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [149,150].

Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №1 від 03.01.2024 та протокол №1 від 07.01.2026 р.).

Схематично етапи досліджень наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Дизайн дослідження з вивчення органопротекторної дії сухого екстракту трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L*)

<p>I етап Скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози ЕТЧР та вивчення гострої токсичності</p>	Пошук оптимальної дози ЕТЧР за умов гострого парацетамолового гепатиту за впливом на ВКП, антицитолітичною та антиоксидантною дією.
	Дослідження гострої токсичності ЕТЧР за умов одноразового внутрішньо-шлункового введення щурам та мишам обох статей
<p>II етап Дослідження гепатопротекторної дії ЕТЧР на моделі парацетамол-етанолового гепатиту</p>	Вивчення впливу ЕТЧР на біохімічні та клінічні показники
	Дослідження антиоксидантної дії ЕТЧР
	Гістологічне дослідження дії екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> на печінку
<p>III етап Дослідження впливу ЕТЧР за умов стрептозотоцинового діабету</p>	Вивчення впливу ЕТЧР на біохімічні та клінічні показники
	Дослідження антиоксидантної дії ЕТЧР
	Гістологічне дослідження дії екстракту трави <i>Tagetes patula L</i> на підшлункову залозу
<p>IV етап Вивчення впливу ЕТЧР на тлі експериментального коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит»</p>	Розвиток метаболічного синдрому реєстрували за маркерними показниками змін ліпідного профілю
	Гостре ураження печінки реєстрували за зміною показників ПОЛ-АОС, зміною активності ферментів, що характеризують розвиток цитолізу, запалення та холестаза.
	Дослідження ушкодження підшлункової залози та цукрового діабету оцінювали за зміною показників вуглеводного обміну

Відомо, що ятрогенії найчастіше характеризуються медикаментозним ураженням печінки (Drug-induced liver injury, DILI), причому це може бути негативна дія як штучно-синтезованих нових молекул так і фітозасобів із недоведеним профілем безпеки [11,54,151]. Саме тому, перший етап дисертаційного дослідження з скринінгу оптимальної дози ЕТЧР проведено на моделі гострого парацетамолового гепатиту.

Як зазначено у методичних рекомендаціях з доклінічного дослідження лікарських засобів при передозуванні парацетамолу виникає важке ушкодження паренхіми печінки, обумовлене утворенням високотоксичного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну, здатного утворювати незворотні ковалентні зв'язки з життєво важливими макромолекулами гепатоцитів, викликаючи некроз печінки в центральних і середніх відділах печінкових часточок вже через 24 год після введення щурам парацетамолу в токсичних дозах [152].

Модель токсичного медикаментозного некрозу печінки відтворювали введенням парацетамолу щурам у дозі 1250 мг/кг у шлунок 1 раз на добу у вигляді суспензії в 2% розчині крохмального гелю протягом 2 діб [152].

ЕТЧР у діапазоні доз 5 – 25 – 50 мг/кг вводили у шлунок у лікувальному режимі протягом 10 діб (7 діб до початку експерименту, 2 доби на тлі введення парацетамолу, 1 доба після моделювання гепатиту).

Препарат порівняння Силімарин вводили у дозі 25 мг/кг у такому ж режимі. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води

Білі нелінійні щури- самці масою 180-220 г були розподілені на наступні групи:

- 1 група – інтактний контроль (n=8);
- 2 група – контрольна патологія (n=8);
- 3 група – щури, що отримували ЕТЧР у профілактично-лікувальному режимі у дозі 5 мг/кг (n=8);

4 група – щури, що отримували ЕТЧР у профілактично-лікувальному режимі у дозі 25 мг/кг (n=8);

5 група – щури, що отримували ЕТЧР у профілактично-лікувальному режимі у дозі 50 мг/кг (n=8);

6 група – щури, що отримували препарат порівняння Силімарин у профілактично-лікувальному режимі у дозі 25 мг/кг (n=8);

Піддослідних тварин знеживлювали методом декапітації під пропофоловим наркозом («Fresenius Kabi» 60 мг/кг в/о), збирали кров, вилучали печінку для приготування гомогенату з метою проведення біохімічного аналізу. Вплив різних доз досліджуваного екстракту та препарату порівняння Силімарину оцінювали за впливом на ваговий коефіцієнт печінки (ВКП).

Антицитолітичну дію встановлювали за зміною активності маркерного показника цитолізу - аланінамінотрансферази (АЛТ) за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) за методом Райтмана–Френкеля. Принцип методу: в результаті амінування 2–оксоглутарової кислоти L–аланіном, яке відбувається під дією АЛТ, утворюються L–глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення ґрунтується на вимірюванні оптичної щільності 2,4–динітрофенілгідразону піровиноградної кислоти при довжині хвилі 510 нм, яка в лужному середовищі дає коричнево–червоне забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості утвореної піровиноградної кислоти. Активність АЛТ у сироватці крові виражали у мккат/л, у гомогенаті печінку у мккат/г.

Антиоксидантну активність ЕТЧР та Силімарину оцінювали за зміною вмісту відновленого глутатіону (ВГ) та реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактанти). Принцип методу визначення ВГ полягає у тому, що при взаємодії 5,5’–дитіобіс (2–нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH–групами ВГ відбувається утворення тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту ВГ [153].

Принцип методу визначення ТБК-реактантів полягає у здатності ТБК-реактантів утворювати забарвлені сполуки при взаємодії із тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [153]. Вважається, що за умов оксидативного стресу, активуються процеси ПОЛ із утворенням продуктів, що містять альдегідну групу і здебільшого представлені малоновим діальдегідом. Утворення ТБК реактантів обчислювали за інтенсивністю поглинання забарвленого у рожевий колір комплексу при довжині хвилі 532 нм проти контролю на реактиви за молярним коефіцієнтом екстинції комплексу $\epsilon=1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Важливим компонентом формування загального методологічного підходу при вивченні принципово нового фармакологічного об'єкту є дослідження токсикологічних характеристик із обов'язковим встановленням показників гострої токсичності.

Гостру токсичність ЕТЧР, з метою встановлення ЛД₅₀ (середньолетальна смертельна доза), вивчали на статевозрілих білих безпорідних щурах та мишах обох статей.

ЕТЧР дослідним тваринам вводили одноразово внутрішньо-шлунково у дозі 5000 мг/кг, за умов 100% виживання всіх дослідних тварин у групі, відповідно до рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [148] дозу збільшували до 10000 мг/кг.

Після однократного введення досліджуваного екстракту проводили спостереження за тваринами 14 діб. У протоколі реєстрували їх загальний фізіологічний стан (наявність/відсутність реакції на звукові та світлові подразники, кількість актів сечовиділення та дефекації, наявність/відсутність апетиту, порушення дихання, наявність/відсутність судом), у динаміці вимірювали масу тіла. На 14 добу дослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом та проводили макроскопічне вивчення внутрішніх органів та встановлення їх масових коефіцієнтів. За умов відповідності/невідповідності вищезазначених фактичних даних фізіологічним

показникам, за класифікацією токсичності речовин (класифікацією К.К. Сідорова) проводили встановлення відповідного класу токсичності [148].

Другим етапом було оцінити вплив сухого екстракту трави *Tagetes Patula L* на біохімічні показники та гістоструктуру печінки за умов підгострого парацетамолового гепатиту із додатковим введенням етанолу у щурів (підгострий парацетамол-етаноловий гепатит).

Експериментальний гепатит внаслідок комбінованим ураження печінки ліками та алкоголем відтворювали після проведення попереднього аналізу релевантних даних з сучасних міжнародних доклінічних досліджень речовин із гепатопротекторною дією та пошуку максимально прецизійної та добре відтворюваної моделі. Відомо, що у клінічних випадках ураження печінки парацетамолом зазвичай розвивається за умов його тривалого застосування у дозах, що перевищують рекомендовану добову, а за умов одночасного застосування алкоголю значно збільшується тяжкість клінічних та біохімічних проявів DILI [154,155].

Проведений нами аналіз доклінічних досліджень, у яких моделювали комбіноване ураження печінки парацетамолом та етанолом, а саме публікації Aprioku J. (2021), Pendo O.Q. (2021), Sinclair J.F. (2000), Golla V. (2000) [156-159] із різними дозами парацетамолу та етанолу, а також різними термінами їх введення, нами була обрана модель двох тижневого підгострого парацетамол-етанолового ураження печінки, яка максимально корелює із симптоматикою лікарського гепатиту у людини є добре відтворюваною із релевантними показниками.

Підгострий парацетамол-етаноловий гепатит моделювали наступним чином: білим нелінійним щурам-самцям, масою 180-220 г, щоденно внутрішньошлунково протягом 14 діб вводили суспензію парацетамолу у воді у дозі 500 мг/кг, така доза відповідає добовій дозі для людини 8000 мг, тобто у два рази перевищує максимальну добову дозу. З метою потенціювання гепатотоксичної дії парацетамолу додатково, щоденно вводили 1 мл 40% етанолу

(що відповідає дозі для людини 40 мл етанолу на добу і є еквівалентом 100 мл горілки/ 800 мл пива).

Згідно до мети роботи тварини були розподілені на наступні групи по 8 голів в кожній:

1 група - інтактний контроль (ІК) (якій вводили розчинники);

2 група - контрольна патологія (КП) без корекції (14 денне введення парацетамолу 500 мг/кг + 1 мл 40% етанолу);

3 група - отримувала внутрішньошлункове введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі за 2 тижня до моделювання патології та 2 тижня за умов відтворення підгострого парацетамол-етанолового гепатиту за 1 годину до введення гепатотоксинів .

4 група отримувала препарат порівняння – Силімарин у дозі 25 мг/кг у аналогічному режимі.

Через 24 год після останнього введення гепатотоксинів (парацетамол - етанол) та досліджуваних засобів тварин наркотизували екстемпорально приготовленим 1% розчином фенобарбіталу (Фенобарбітал-ІТ, табл. 50 мг, «ІНТЕРХІМ», Україна). Вищезазначений засіб не впливає на процес жовчоутворення, що дозволяло провести забір жовчі годинними порціями протягом 3 год [25]. Зовнішньо-секреторну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення: враховували швидкість секреції жовчі за кожну год спостережень у мг/хв/100 протягом 3 год і визначали в ній вміст холестерину і жовчних кислот за стандартними методиками [148]. Тварин декапітували під пропофоловим наркозом («Fresenius Kabi» 60 мг/кг в/о). Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C до моменту проведення біохімічних аналізів.

Визначали ваговий коефіцієнт печінки (ВКП), у сироватці крові визначали активність маркерного ферменту цитолізу АЛТ. Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем тригліцеридів у сироватці крові (набір реактивів «PZ CORMAY S.A.», Польща).

Для проведення гістологічних досліджень відбирали фрагменти печінки. Зразки тканини печінки фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Зрізи товщиною 6-7 мкм отримували з сформованих блоків за допомогою санного мікротому, монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином. Додатково, фіксовані у формаліні зразки печінки різали на мікротомі, із заморозкою. Зрізи для ідентифікації загальних ліпідів фарбували суданом IV. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Для зручності порівняння та для більшої об'єктивізації стану печінкової паренхіми щурів різних груп визначали умовний ступень виразності деяких морфологічних ознак (за основу взято напівкількісну (бальну) візуальну оцінку потужності гістохімічних реакцій [160-162]).

Гідронічна дистрофія: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – виявляється у окремих групах гепатоцитів у печінковій часточці без порушень рисунку тканини; 2 бали – охоплює дрібні зони печінкової часточки без виразного порушення рисунку тканини; 3 бали – охоплює $\frac{1}{2}$ печінкової часточки, супроводжується виразним порушенням рисунку тканини; 4 бали – охоплює $\frac{2}{3}$ /дифузна поразка всієї печінкової часточки з повним порушенням рисунку печінкових балок, дисоціацією клітин.

Жирова дистрофія: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – характер включень дрібнокрапельний, охоплює невеликі групи гепатоцитів у різних зонах печінкової часточки без порушень цілісності клітин; 2 бали – характер включень дрібно- та середньокрапельний, розповсюджені на території до $\frac{1}{2}$ печінкової часточки; 3 бали – характер включень середньо- та великокрапельний, розповсюджені на території до $\frac{2}{3}$ печінкової часточки; 4 бали – характер

включень середньо- та великокрапельний, поразка всієї печінкової часточки, жирові кісти, загибель клітин.

Запальна реакція: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – дрібні клітинні скупчення навколо одиничних кровоносних судин; 2 бали – невеликі клітинні скупчення навколо центральних вен та судин триад; 3 бали – клітинні скупчення периваскулярно та вогнищево у глибині часточки.

Порушення балкового рисунка: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – порушення виявляються на одиничних дрібних ділянках у окремій зоні печінкової часточки; 2 бали – порушення невеликих ділянок різних зон печінкової часточки; 3 бали – порушення $\frac{1}{2}$ печінкової часточки; 4 бали – порушення $\frac{2}{3}$ печінкової паренхіми/ визначалася на всій часточці.

Для отримання статистичних висновків застосовували дисперсійний аналіз (критерій Краскала-Уолеса), при порівнянні виборок – критерій Мана-Уїтні при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [163].

Одним із органів що часто страждають від ушкодження ліками є підшлункова залоза, саме тому наступний етап дисертаційного дослідження був спрямований на оцінку впливу сухого екстракту трави *Tagetes Patula L* на зміну клінічних, біохімічних та гістологічних показників за умов стрептозотоцинового діабету.

Модель стрептозотоцинового діабету на тлі висококалорійної дієти відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення стрептозотину (СПЦ, StZ, “Sigma”, США) у дозі 55 мг/кг, яку розчиняли та вводили у 5% цитратному буфері із рН 4,5.

Тварини дослідних груп отримували висококалорійну дієту (білки – 20,0 %, жири – 60,0 %, вуглеводи – 20,0 % від загального калоражу) [Помилка! Джерело посилання не знайдено.,Помилка! Джерело посилання не знайдено.] 28 дфб, з них 14 діб до введення СПЦ та 14 днів після ін’єкції СПЦ.

Оцінку ступеня розвитку експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету проводили через 2 тижні після однократного введення

діабетогенного агенту (СПЦ) та утримання на висококалорійній дієті. Зміни маси тіла тварин реєстрували кожні 7 діб.

Згідно мети роботи тварини були розподілені на наступні групи по 8 голів в кожній:

- 1 група - інтактний контроль (К) (якій вводили розчинники);
- 2 група - контрольна патологія (КП) без корекції (отримували висококалорійну дієту 28 днів із введенням СПЦ на 14 день);
- 3 група - отримували 28 діб внутрішньошлунково ЕТЧР у дозі 25 мг/кг;
- 4 група - отримували 28 діб внутрішньошлунково Силімарин у дозі 25 мг/кг;
- 5 група - отримували 28 діб внутрішньошлунково Глібенкламід по 0,6 мг/кг (таблетки, 5 мг, «Глібенкламід», АТ «Фармак», Україна), відповідно, у лікувально-профілактичному режимі за 2 тижня перед, та 2 тижня після ін'єкції СПЦ. Вибір доз досліджуваних препаратів ґрунтувався на даних попередніх досліджень (для ЕТЧР) та результатах перерахунку дози людини згідно коефіцієнта видової чутливості (для Силімарину та Глібенкламиду) [148].

Для біохімічних досліджень під час проведення експерименту використовували периферичну кров із хвостової вени, яку отримували з кінчика хвоста шляхом нанесення поверхневих насічок з використанням скарифікатору. На 28 день експерименту тварин знеживлювали методом декапітації під пропофоловим наркозом («Fresenius Kabi» 60 мг/кг в/о). Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C до моменту проведення аналізу.

Вміст глюкози визначали в крові щурів за допомоги глюкометра Accu-Chek Active (Rouche Group, Німеччина). Рівень інсуліну в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням набору «Insulin ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) згідно інструкцій фірм-виробників на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм).

Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}, г/л) визначали спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за стандартним набором реактивів «Гемоглобін глікозильований» (ПрАТ «Реагент», Україна).

Показники балансу ПОЛ-АОС визначали за наступними методиками. Рівень ТБК-реактивів визначали спектрофотометрично за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [165]. Вміст відновленого глутатіону визначали за реакцією з 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоатом) [166]. Визначення активності каталази проводили за стандартною методикою [153]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ 46 при 410 нм

Вміст загального холестеролу та тригліцеридів у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна) та ТОВ «Діамеб Трейд» (Україна).

Гістологічні дослідження підшлункової залози проводили після виведення тварин з експерименту. Критеріями розвитку експериментального цукрового діабету вважали зміни гістологічних показників у підшлунковій залозі. Отриманий матеріал (фрагмент підшлункової залози) фіксували у 10% розчину формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та заливали парафіном. Надалі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [167,168].

У кожному мікропрепараті підшлункової залози, на зрізах визначали загальну кількість панкреатичних острівців (ПО), острівцевий профіль – кількість бета-клітин у острівці (використовували стандартну гістіостериометричну сітку Автанділова: рахували кількість бета-клітин у 4-х малих квадратах, що випадково співпадали з 25-ю точками зондами в кожному квадраті (окуляр 10, об'єктив 10). Вираховували середнє значення по 4-х квадратах та в подальшому вводили у варіаційний ряд).

В залежності від острівцевого профілю проводили розподіл ПО на класи: I клас – 5-16 клітин (дуже дрібні); II клас – 6-30 клітин (дрібні); III клас – 31-60 клітин (середні); IV клас – 61-100 клітин (великі); V клас – більше 100 клітин (гігантські) [169,170], визначали відсоткову частку кожної категорії ПО. Визначали функціональний індекс (ФІ – відношення бета-клітин до альфа-клітин у отрівцях). Всі отримані цифрові дані обробляли методом непараметричного розподілу за допомоги програми статистичного аналізу. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Експериментальну коморбідну патологію із поєднанням високо-вуглеводної дієти, стрептозотоцинового діабету та парацетамолового гепатиту моделювали наступним чином:

Щурів 30-днів утримували щурів на високожировій дієті з вільним доступом до розчину фруктози в концентрації 200 г/л, яка була у поїлках замість води.

На 25 добу експерименту щурам вводили стрептозоточин у дозі 30 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/оч), на цитратному буфері (рН = 4,5).

На 29 та 30 добу експерименту щурам вводили парацетамол у дозі 1250 мг/кг у шлунок 1 раз на добу.

Щурів виводили із експерименту на 32 добу експерименту.

У досліді використовували нелінійних щурів самців масою 180-220 г, по 8 голів у групі, що були розподілені на наступні групи:

1 група - інтактний контроль (якій вводили розчинники);

2 група - контрольна патологія без корекції з модельною патологією;

3 група - отримували внутрішньошлунково ЕТЧР у дозі 25 мг/кг;

4 група - отримували внутрішньошлунково Силімарин у дозі 25 мг/.

ЕТЧР і препарат порівняння вводили тваринам з 1 по 32 добу експерименту.

Результатом сформованого коморбідного стану «метаболічний синдром-цукровий діабет 2 типу- лікарський гепатит» є зміни маркерних показників стану печінки та підшлункової залози.

Гепатопротекторну дію ЕТЧР та препарату порівняння Силімарину оцінювали за інтегральними показниками – динаміка маси тіла, ВКП.

Функціональний стан печінки та можливий розвиток запалення із розвитком холестазу, цитолізу, оцінювали за активністю лужної фосфатази (ЛФ) та АЛТ. Для визначення активності ЛФ використовували стандартний набір реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Принцип методу полягає у тому, що ЛФ розщеплює 4–нітрофенілфосфат із утворенням 4–нітрофенолу, окисне сполучення якого з 4–амінофеназоном утворює червоне забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна збільшенню оптичної щільності розчину. Вимірювали фотометрично при довжині хвилі 540 нм. Активності ЛФ у сироватці крові виражали у нмоль/схл.

Розвиток метаболічного синдрому верифікували за зміною рівня тригліцеридів та холестеролу у сироватці крові використовуючи стандартні набори реактивів ТОВ «Діамеб Трейд». Холестерол визначали після ферментативного гідролізу та окислення. Колориметричним показником даної кількісної реакції є хінонемін, який утворюється з 4-аміноантипірину та фенолу під каталітичною дією пероксидази (реакція Тріндера). Інтенсивність рожево/червоного кольору пропорційна концентрації холестеролу. Вимірювали колориметрично при довжині хвилі 500 нм. Вміст холестеролу виражали у ммоль/л. Тригліцериди визначали після ферментативної обробки ліпазою. Колориметричним показником даної кількісної реакції також є хінонемін, концентрацію якого вимірювали колориметрично при довжині хвилі 490-550 нм. Показники балансу ПОЛ-АОС (ТБК-реактанти, ВГ, каталаза) вимірювали за методиками описаними вище.

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 у вигляді середнього значення (M) та середньої помилки середнього (m). Достовірність відмінностей показників в незв'язаних вибірках проводилась з використанням непараметричного U-критерія Манна-Уїтні. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$ [171,172].

Публікації до розділу:

1. Марчишин, С. М., Галевич, Г. Б., Цубанова, Н. А., Васенда, М. М., Волощук, Н. І., Слободянюк, Л. В., & Будняк, Л. І. (2025). *Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих* (Патент України № 158450). Бюл. № 7. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1841728/> [208].

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЗУВАННЯ ТА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *TARGETES PATULA L*

Досліджуваний екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) за даними фармакогностичних досліджень проф. Марчишин С.М. [20] містить велику кількість флавоноїдів та гідроксикорічних кислот та стандартизується за вмістом ізокверцетину та хлорогенової кислоти, що дозволяє припустити наявність гепатопротекторної дії яка скоріше за все реалізується через антиоксидантну активність та цитопротекторний ефекти. Через те, що у пацієнтів, особливо коморбідних, дуже часто діагностують захворювання печінки, включаючи лікарський гепатит, скринінгові дослідження із пошуку оптимальної дози ЕТЧР доцільно провести за умов гострого парацетамолового гепатиту

3.1. Пошук оптимальної дози екстракту трави *Tagetes patula L* на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів

Передозування парацетамолу є основною причиною медикаментозної гострої печінкової недостатності в багатьох розвинених країнах. Відомо, що парацетамолове ураження печінки, через утворення високотоксичного нестабільного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну, здатного утворювати незворотні ковалентні зв'язки з життєво важливими макромолекулами гепатоцитів, призводить до некрозу печінки в центральних і середніх відділах печінкових часточок вже через 24 год після введення щурам токсично високих доз парацетамолу (1250 мг/кг) [152].

У патогенезі парацетамолового пошкодження печінки основною клітинною подією є активація неконтрольованого мітохондріального окислювального

стресу. Також, було виявлено, що багато інших клітинних процесів, включаючи I та II фази метаболізму, стрес ендоплазматичного ретикулуму, запалення, мікроциркуляторну дисфункцію та зниження регенерації печінки [173-175]. Не менш важливою ланкою патогенезу парацетамолового ушкодження печінки є зміни процесів аутофагії. Аутофагія - це високозбережений шлях внутрішньоклітинної деградації, який спрямований на переробку клітинних компонентів і пошкоджених органел у відповідь на несприятливі умови навколишнього середовища та стреси як механізм виживання. Існує накопичення доказів, які вказують на те, що у відповідь на передозування парацетамолу аутофагія активується у певних зонах печінки. Також, всебільше доказів також свідчить про те, що печінкова аутофагія порушується при неалкогольному ожирінні печінки (НАЖХП), і пацієнти з НАЖХП більш сприйнятливі до парацетамол-індукованого ураження печінки [176].

Таким чином, гострий парацетамоловий гепатит можна вважати оптимальною експериментальною моделлю для дослідження можливої гепатопротекторної активності ЕТЧР та скринінгування доз екстракту.

Результати експерименту наведені у таблицях 3.1-3.4.

Інтегральним показником ураження печінки у тварин групи контрольної патології є збільшення у 1,6 рази ($p < 0,001$) КМП відносно групи інтактного контролю, що вказує на розвиток запального процесу у органі (табл.3.1).

Введення у лікувально-профілактичному режимі ЕТЧР і діапазоні доз від 5 мг/кг до 50 мг/кг сприяло вірогідному зниженні КМП відносно групи контрольної патології. Найбільш виражений ефект встановлено для ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Показник КМП ($2,33 \pm 0,05$) максимально наближався до показників тварин інтактною групи та статистично значуще перевищував ефективність ЕТЧР у дозі 5 мг/кг, ЕТЧР у дозі 50 мг/кг.

Вплив ЕТЧР у діапазоні доз 5-50 мг/кг на ваговий коефіцієнт печінки щурів (КМП) за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів

№	Умови досліджу	КМП, %	p
1	Інтактний контроль (n=8)	2,12±0,03	p ₂₋₁ <0,001
2	Контрольна патологія (n=8)	3,46±0,04	p ₂₋₁ < 0,01
3	ЕТЧР, 5 мг/кг, (n=8)	3,13±0,04	p ₃₋₁ <0,01 p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₆ <0,01
4	ЕТЧР, 25 мг/кг, (n=8)	2,33±0,05	p ₄₋₁ <0,01 p ₄₋₂ <0,001 p ₄₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₄₋₆ <0,01
5	ЕТЧР, 50 мг/кг, (n=8)	2,98±0,03	p ₅₋₁ <0,001 p ₅₋₂ <0,01
6	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)	2,58±0,03	p ₆₋₁ <0,001 p ₆₋₂ <0,01

Досліджуваний екстракт у дозі 25 мг/кг вірогідно перевищував на 11 % (p <0,01) показник групи тварин, що отримувала препарат порівняння Силімарин у дозі 25 мг/кг.

Гострий парацетамоловий гепатит характеризується значною деструкцією гепатоцитів, на що вказує збільшення у 2,7 рази (p<0,001) відносно групи інтактного контролю активності АлАТ, маркерного ферменту цитолізу гепатоцитів (табл. 3.1).

Вплив ЕТЧР у діапазоні доз 5-50 мг/кг на синдром цитолізу за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів

№	Умови досліджу	АлАТ, мккат/л	p
1	Інтактний контроль (n=8)	0,68±0,05	-
2	Контрольна патологія (n=8)	1,84±0,06	p ₂₋₁ <0,001
3	ЕТЧР, 5 мг/кг, (n=8)	1,37±0,03	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₆ <0,01
4	ЕТЧР, 25 мг/кг, (n=8)	0,76±0,03	p ₄₋₂ <0,001 p ₄₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₄₋₆ <0,01
5	ЕТЧР, 50 мг/кг, (n=8)	1,19±0,05	p ₅₋₁ <0,001 p ₅₋₂ <0,001
6	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)	1,02±0,06	p ₆₋₁ <0,01 p ₆₋₂ <0,001

Введення тваринам у лікувально профілактичному режимі ЕТЧР у дозах 5 мг/кг, 25 мг/кг та 50 мг/кг чинило значну дозозалежну антицитолітичну дію. У досліджуваному діапазоні доз (5 – 25 - 50 мг/кг ЕТЧР) відбувалося вірогідне зниження активності АлАТ відносно групи контрольної патології у 1,3 рази (p<0,001), у 2,4 рази (p<0,001) та у 1,5 рази (p<0,001) відповідно.

Слід зазначити, що у дозі 25 мг/кг досліджуваний екстракт чорнобривців вірогідно перевищував на 45 % (p<0,01), антицитолітичну дію екстракту у дозі 5 мг/кг, та на 37% (p<0,01), ефективність ЕТЧР у дозі 50 %. Отримані результати, свідчать що при підвищенні дози 25 мг/кг фармакологічна активність, у даному

випадку антицитолітична дія, поступово зменшується, хоча і залишається ефективною у порівнянні із показником групи контрольної патології.

Препарат порівняння Силімарин у дозі 25 мг/кг очікувано вииявив виразну здатність пригнічувати процеси цитолізу гепатоцитів, що встановлено за зниженням активності АлАт у 1,8 рази ($p < 0,001$) відносно контрольної патології, проте мав статистично значущі відмінності із ЕТЧР у дозі 25 мг/кг, поступаючись за антицитолітичною дією на 34 % ($p < 0,01$) (табл. 3.2).

Парацетамол-індуковане ураження печінки характеризується некрованою активацією процесів перекисного окиснення та одночасним зниженням роботи ендогенної антиоксидантої системи, що продемонстровано у результатах і даного експериментального дослідження (табл. 3.3- 3.4).

Активация процесів ПОЛ у тварин групи контрольної патології із розвитком потужного оксидативного стресу, верифіковано за збільшенням вмісту ТБК реактантів на 186 % ($p < 0,01$) у сироватці крові та на 189 % ($p < 0,01$) у гомогенаті міокарда відносно тварин групи інтактного контролю. Про виснаження ресурсів ендогенної неферментативної ланки АОС на тлі парацетамолового гепатиту свідчить зниження рівня відновленого глутатіону у 2,7 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та у 3,4 рази ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно групи інтактного контролю.

Таблиця 3.3

Вплив ЕТЧР у діапазоні доз 5-50 мг/кг на показники ПОЛ-АОС у сироватці крові за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів

№	Умови досліджу	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Відновлений глутатіон, мкмоль/л
1	Інтактний контроль (n=8)	1,08±0,03	32,7±1,94
2	Контрольна патологія (n=8)	3,09±0,18 *	11,9±1,07 *
3	ЕТЧР, 5 мг/кг, (n=8)	2,08±0,05 * #	19,7±1,33 * #

Продовження таблиці 3.3

№	Умови дослідю	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Відновлений глутатіон, мкмоль/л
4	ЕТЧР, 25 мг/кг, (n=8)	1,17±0,04 # \$ @ &	30,8±2,41 # \$ @ &
5	ЕТЧР, 50 мг/кг, (n=8)	1,91±0,05 * #	23,1±1,79 * #
6	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)	1,53±0,06 * #	24,1±1,06 * #

Примітки:

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,01$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,01$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,05$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи ЕТЧР, 5 мг/кг: $p < 0,01$;

& – Статистично значущі відмінності з показниками групи ЕТЧР, 5 мг/кг: $p < 0,01$.

Таблиця 3.4.

Вплив ЕТЧР у діапазоні доз 5-50 мг/кг на показники ПОЛ-АОС у гомогенаті печінки за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів

№	Умови дослідю	ТБК-реактанти, мкмоль/г	Відновлений глутатіон, мкмоль/г
1	Інтактний контроль (n=8)	80,6±3,15	85,2±3,79
2	Контрольна патологія (n=8)	233±4,87 *	24,8±1,35 *
3	ЕТЧР, 5 мг/кг, (n=8)	163±5,62 * #	50,9±3,20 * #
4	ЕТЧР, 25 мг/кг, (n=8)	84,6±1,87 # \$ @ &	81,9±2,88 # \$ @ &
5	ЕТЧР, 50 мг/кг, (n=8)	128±6,45 * #	64,5±1,99 * #

Продовження таблиці 3.4

№	Умови досліджу	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Відновлений глутатіон, мкмоль/л
6	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)	118 ± 6,75 * #	73,3 ± 1,34 * #

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: $p < 0,05$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи ЕТЧР, 5 мг/кг: $p < 0,001$;

& – Статистично значущі відмінності з показниками групи ЕТЧР, 5 мг/кг: $p < 0,01$.

Введення досліджуваного екстракту чорнобривців у дозах 5 мг/кг, 25 мг/кг та 50 мг/кг дозволило значно нормалізувати баланс ПОЛ-АОС за умов парацетамол -індукованого ураження печінки. Статистично значущі зміни відносно тварин групи контрольної патології зареєстровано при будь якому дозуванні екстракту, але найбільшу антиоксидантну активність чинить ЕТЧР у дозі 25 мг/кг.

Лікувально- профілактичне введення досліджуваного екстракту у дозі 25 мг/кг знижує вміст ТБК -реактантів у 2,6 рази ($p < 0,001$) у сироватці крові, у 2,7 рази ($p < 0,001$) у гомогенаті печінки відносно групи контрольної патології. Для екстракту у дозі 5 мг/кг зменшення вмісту ТБК-реактантів становило у 1,5 рази ($p < 0,001$) у сироватці крові, у 1,4 рази ($p < 0,001$) у гомогенаті печінки. При

введенні дози 50 мг/кг екстракту відповідно було зниження ТБК-реактивів у 1,6 рази ($p < 0,001$) та у 1,8 рази ($p < 0,001$).

Важливою фармакологічною рисою досліджуваного об'єкту є не лише здатність нормалізувати процеси перекисного окислення, але і можливість відновлювати роботу ендогенної антиокисної системи, що встановлено за підвищенням вмісту ВГ у сироватці крові та гомогенаті печінки.

Введення у лікувально-профілактичному режимі екстракту чорнобривців у дозах 5 мг/кг, 25 мг/кг та 50 мг/кг достовірно підвищувало рівень ВГ у сироватці крові на 65% ($p < 0,001$), 158% ($p < 0,001$), 94 % ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології; у гомогенаті печінки відповідно на 105% ($p < 0,001$), 230% ($p < 0,001$), 160 % ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології (табл. 3.3 – 3.4).

Слід зазначити, що при введенні ЕТЧР у дозі 25 мг/кг показники балансу ПОЛ-АОС не мали статистично значущої різниці із показниками групи інтактного контролю.

Препарат порівняння Силімарин у дозі 25 мг/кг чинив значну антиоксидантну дію, що встановлено за достовірним зниженням продуктів перекисного окислення та підвищенням вмісту ВГ, при цьому статистично значуще поступався впливу ЕТЧР у дозі 25 мг/кг.

Таким чином, встановлено дозозалежну гепатопротекторну дію екстракту чорнобривців. Для подальших досліджень обрано ЕТЧР у дозі 25 мг/кг, при введенні якої спостерігається максимальне відновлення всіх досліджуваних показників за умов парацетамол-індукованого ураження печінки.

3.2 Дослідження гострої токсичності екстракту трави *Tagetes patula* L

При дослідженні нового лікарського засобу обов'язковою характеристикою, поряд з вивченням фармакологічних властивостей, є визначення показника ЛД₅₀ (середньолетальна смертельна доза), що визначається при вивченні гострої токсичності, за стандартними методиками

[148]. Це дозволяє оцінити ступінь токсичності нового препарату, широту його терапевтичної дії, наявність видової чутливості. Застосування тварин обох статей дозволяє встановити, чи існують гендерні відмінності токсикологічного профіля нової досліджуваної речовини.

На першому етапі дослідження біло вивчено гостру токсичність екстракту трави чорнобривців розлогих за умов однократного введення дози 5000 мг/кг внутрішньошлунково.

Результати дослідження наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3. 5.

Вивчення гострої токсичності екстракту трави чорнобривців розлогих

Доза мг/кг	Кількість тварин / вид тварин/ стать	Летальність / кількість тварин у групі
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
5000	6 / щури / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
5000	6 / щури / самки	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
5000	6 / миші / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
5000	6 / миші / самки	0/6

Встановлено, що за умов введення ЕТЧР у дозі 5000 мг/кг токсичної дії на тваринах двох видів (щури, миші) та обох статей не встановлено. Всі тварини були охайними, мали нормальний апетит, адекватно реагували на звукові та світлові подразники. Процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання і судом не спостерігали.

На другому етапі дослідження дослідним тваринам вводили дозу 10000 мг/кг.

Результати дослідження наведено у таблиці 3.6.

**Вивчення гострої токсичності екстракту трави чорнобривців
розлогих**

Доза мг/кг	Кількість тварин / вид тварин/ стать	Летальність / кількість тварин у групі
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
10000	6 / щури / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
10000	6 / щури / самки	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
10000	6 / миші / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТЧР		
10000	6 / миші / самки	0/6

Дослідних тварин спостерігали 14 діб після введення дози 10000 мг/кг ЕТЧР, яку вводили у 2 прийоми щурам та у три прийоми мишам, через те що рослинний екстракт займає великий об'єм.

Після закінчення терміну спостереження (14 доба) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Процедуру проводили під наркозом, з урахуванням біоетичних вимог роботи із лабораторними тваринами.

За весь час спостереження за тваринами інтегральних ознак інтоксикації не виявлено.

Результати проведення макроскопічного огляду і встановлення масових коефіцієнтів внутрішніх органів показали відсутність токсичного впливу ЕТЧР у дозі 10 мг/ кг на стан внутрішніх органів.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження гострої токсичності ЕТЧР можна віднести за класифікацією токсичності речовин (класифікацією К.К. Сідорова) до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Резюме до розділу 3

Скринінгові дослідження проведені на моделі гострого парацетамолового гепатиту ЕТЧР у дозах 5 мг/кг, 25 мг/кг та 50 мг/кг, дозволили встановити залежність «доза-ефект» та обрати для подальших досліджень ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. У обраній дозі досліджуваний екстракт за антицитолітичною дією, що верифікована за зниженням маркерного ферменту цитолізу АлАт, вірогідно перевищував ефективність доз 5 мг/кг та 50 мг/кг, а також мав статистично значуще на 34 % ($p < 0,01$) перевищував вплив препарат порівняння силімарину у дозі 25 мг/кг.

За антиоксидантною дією ЕТЧР у дозі 25 мг/кг статистично значуще відносно доз 5 мг/кг та 50 мг/кг та препарату порівняння силімарину у дозі 25 мг/кг знижував процеси оксидативного стресу, що встановлено за зниженням ТБК-ректантів, та вірогідно підвищував активність неферментативної ланки ендогенної антиоксидантної системи (за вмістом відновленого глутатіону).

Результати експерименту з встановлення ЛД₅₀ екстракту чорнобривців, дозволили віднести ЕТЧР до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», через те, що досліджуваний екстракт при внутрішньошлунковому введенні дози 10000 мг/кг не чинив токсичної дії на інтегральні показники дослідних тварин (щури, миші) обох статей. Макроскопічне дослідження внутрішніх органів не виявило токсичної дії екстракту.

Доведена антицитолітична, антиоксидантна активність ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за умов гострого парацетамолового ураження печінки та віднесення досліджуваного екстракту до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» є підґрунтям для подальшого доклінічного вивчення екстракту чорнобривців ц дозі 25 мг/кг на різних моделях ятрогенного ураження організму.

Результати досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. (2026). Скринінгові дослідження пошуку оптимальної дози екстракту трави *Tagetes patula* L. // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»), №1. С.2825-2834. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2825-2834](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2825-2834) [210].
2. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вивчення гострої токсичності екстракту трави *Tagetes patula* L. // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю (Харків, 25–26 жовт. 2023 р.). – Харків : НФаУ, 2023. – С. 210 [232].
3. Галевич Г. Б. Дослідження токсикологічного профілю екстракту трави *Tagetes patula* L. // Перший крок в науку – 2023 : матеріали ХХ наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (Вінниця, 21–22 квіт. 2023 р.). – Вінниця, 2023. – С. 595–596 [233].
4. Цубанова Н. А., Галевич Г. Б. Застосування лікарської рослинної сировини у терапії захворювань печінки // Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р.). – Тернопіль, 2022. – С. 143–144 [256].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ
ТРАВИ *TARGETES PATULA L* ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Застосування ЛЗ різних груп, часто характеризується розвитком побічних реакції наряду із основної фармакологічною дією. Печінка через її участь у метаболічних реакціях ксенобіотиків, найчастіше зазнає медикаментозних уражень, які за даними Stine J.G. із співавт. (2017) [177] проявляються різними формами гострого і/або хронічного захворювання печінки та характеризується неконтрольованим синдромом цитолізу, порушеннями активності системи ферментів цитохрому P450, надмірною активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), значною деструкцією гепатоцитів. Одним із механізмів ураження печінки ЛЗ за даними Saran C. із співавт. (2023) [178] є патологічний зсув гомеостазу жовчних кислот із порушенням функціоналу деяких печінкових транспортерів жовчних кислот що може призвести до токсичного накопичення жовчних кислот у гепатоцитах і збільшити сприйнятливність до медикаментозного ураження печінки. Більш важкі ураження печінки реєструють за умов одночасного застосування більше 5 ЛЗ та при поєднання медикаментів із алкоголем [179,180]. Саме поліетіологічні чинники, за результатами дослідження Maskowiak B. із спват. (2024) [179,181] включаючи алкоголь та ЛЗ індукують значну деструкцію гепатоцитів. У той час як індукований етанолом цитохром P450-2E1 (CYP2E1) що в основному відповідає за окислення алкоголю через мікросомальну систему цитохрому, він також відповідає за метаболізм багатьох ксенобіотиків, включаючи ліки. Таке поєднання алкоголю та ліків індукує ушкодження мітохондрій та ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів. Набутий оксидативний стрес у мітохондріях сприяє ковалентним модифікаціям ліпідів, білків і нуклеїнових кислот через ферментативні та

неферментативні механізми. Надмірні зміни стимулюють різні посттрансляційні модифікації (ПТМ) мітохондріальних білків, факторів транскрипції та гістонів, що призводить до мітохондріальної дисфункції, виснаження енергії та апоптозу/некрозу гепатоцитів із активацією запалення та зірчастих клітин печінки, викликаючи фіброз печінки та цироз печінки.

У літературі є дані, щодо застосування гепатопротекторів на основі лікарської рослинної сировини, наприклад розторопші плямистої, для зменшення негативного впливу ксенобіотиків та алкоголю на печінку [182,183].

Даний фрагмент роботи присвячено вивченню впливу ЕТЧР у дозі 25 мг/кг на клінічні, біохімічні та гістологічні показники за умов експериментального парацетамол-етанолового гепатиту у щурів.

4.1 Вплив екстракту трави *Tagetes patula L* на біохімічні та клінічні показники

Підгострий парацетамол-етаноловий гепатит характеризується значним порушенням жовчовидільної функції печінки у щурів (табл. 4.1).

У тварин групи контрольної патології внаслідок токсичної дії активного метаболіту парацетамолу N-амінобензохінону та етанолу об'єм жовчі знизився на 67 % ($p < 0,05$), швидкість секреції жовчі - на 68 % ($p < 0,05$).

Введення ЕТЧР нормалізувало показники об'єму жовчі та швидкості секреції жовчі на рівні препарату порівняння Силімарину, збільшуючи їх відносно групи контрольної патології у 3,4 рази ($p < 0,05$) та 3,2 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Інтегральним показником гепатопротекторної дії лікарського препарату за умов ураження медикаментами та алкоголем є ваговий коефіцієнт печінки (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

Дослідження впливу ЕТЧР та препарату порівняння на показники жовчовидільної функції за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту (n=8)

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

Таблиця 4.2

Дослідження впливу ЕТЧР та препарату порівняння на ваговий коефіцієнт печінки (ВКП) за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту (n=8)

№	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

Виражена гепатомегалія у тварин групи контрольної патології, із відповідним вірогідним збільшенням ВКП у 1,7 рази ($p < 0,001$) відносно групи інтактного контролю, пов'язана із гепатотоксичним впливом N-амінобензохінону, підсиленим токсичністю етанолу, що індукує реакцію запалення гепатоцитів та незворотнього ушкодження печінки.

Найбільш виражена захисна дія на гепатоцити встановлена для ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Досліджуваний екстракт достовірно зменшував ВКП на 29% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та на 17% ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Силімарину.

Важливим показником лікарського засобу, що застосовують у гепатології є його здатність нормалізувати вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі, що свідчить про фізіологічну жовчосекреторну функцію печінки. Результати дослідження наведено на рис.4.1-4.2.

У тварин групи контрольної патології гепатотоксична дія парацетамолу у комбінації з етанолом верифікована за вірогідним порушенням жовчосекреторної функції, що підтверджено зниженням вмісту у жовчі жовчних кислот у 1,8 рази ($p < 0,05$), холестеролу у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю.

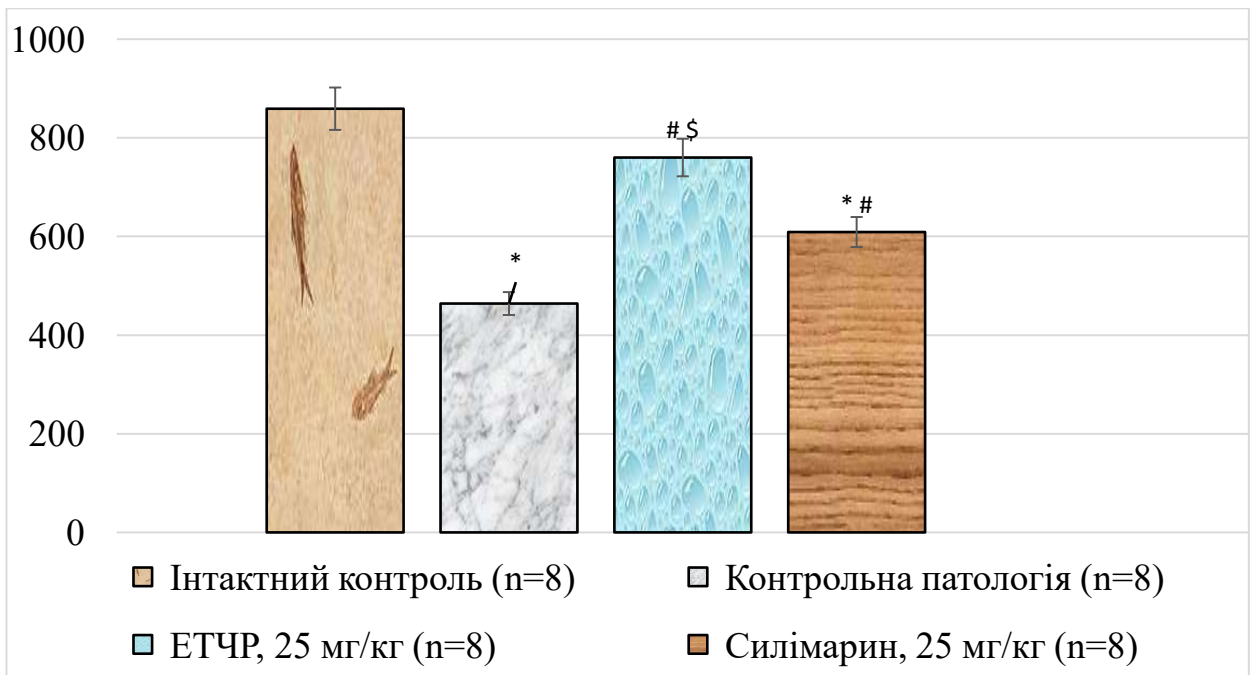


Рис. 4.1. Зміни жовчних кислот у жовчі (мг/%) у щурів за умов підгострого парацетамол-etanoлового гепатиту.

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: $p < 0,05$.

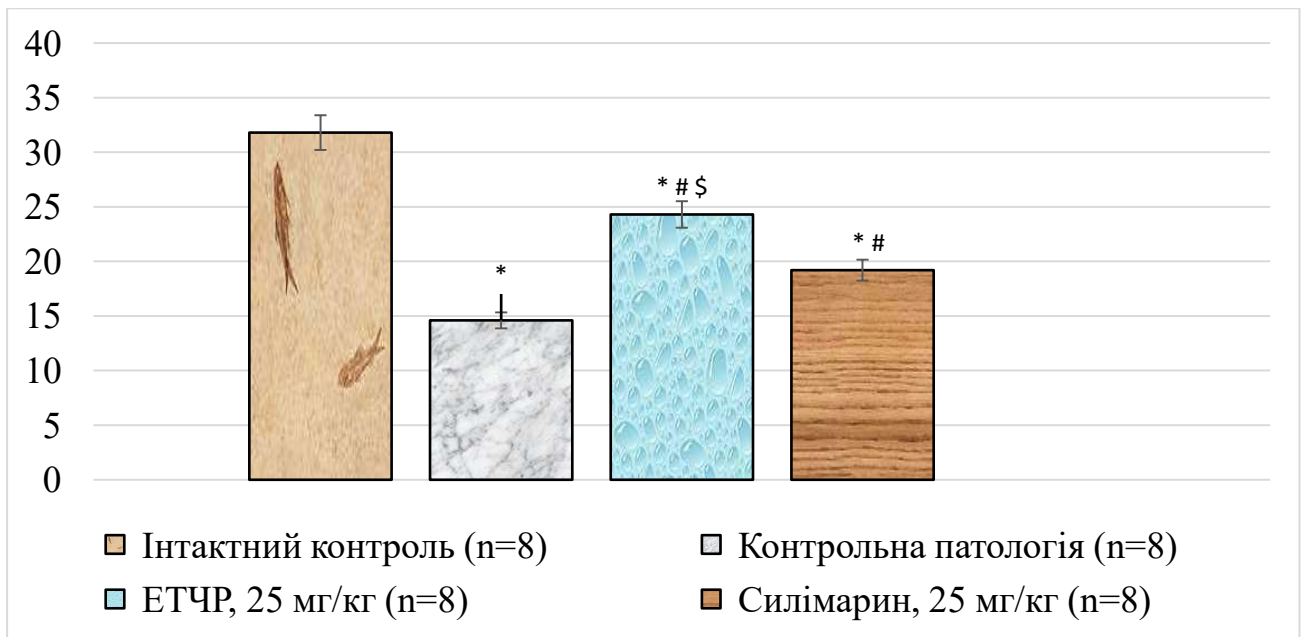


Рис. 4.2. Зміни вмісту холестеролу (мкмоль/л) у жовчі у щурів за умов у щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

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: $p < 0,05$.

Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту у щурів статистично значуще нормалізувало жовчосекреторну функцію печінки із збільшенням концентрації жовчних кислот та холестеролу у жовчі відповідно на 63 % ($p < 0,05$) та на 66 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Препарат порівняння Силімарин достовірно збільшував у 1,3 рази ($p < 0,05$) вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі відносно групи контрольної патології, але статистично значуще поступався ефективності досліджуваного екстракту за нормалізацією вищевказаних показників у 1,2 рази ($p < 0,05$) та у 1,3 рази ($p < 0,05$) відповідно (рис.4.1 -4.2).

Експериментальний парацетамол – етаноловий гепатит характеризувався також розвитком потужної дисліпілемії (рис. 4.3 – 4.4), яка у тварин групи контрольної патології встановлена за збільшенням у сироватці крові концентрації тригліцеридів на 64 % ($p < 0,001$), холестеролу на 104 % ($p < 0,001$) відносно аналогічних показників групи інтактного контролю.

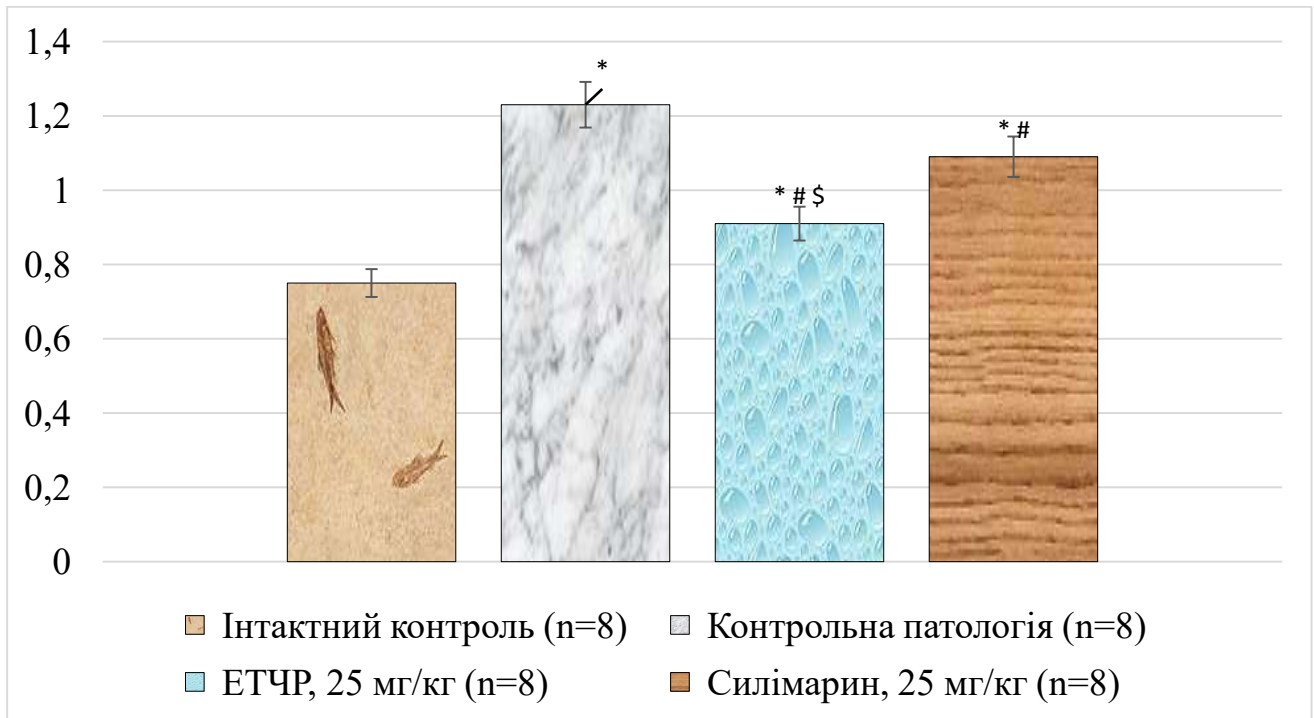


Рис. 4.3. Зміни вмісту тригліцеридів (ммоль/л) у сироватці крові у щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

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: $p < 0,001$.

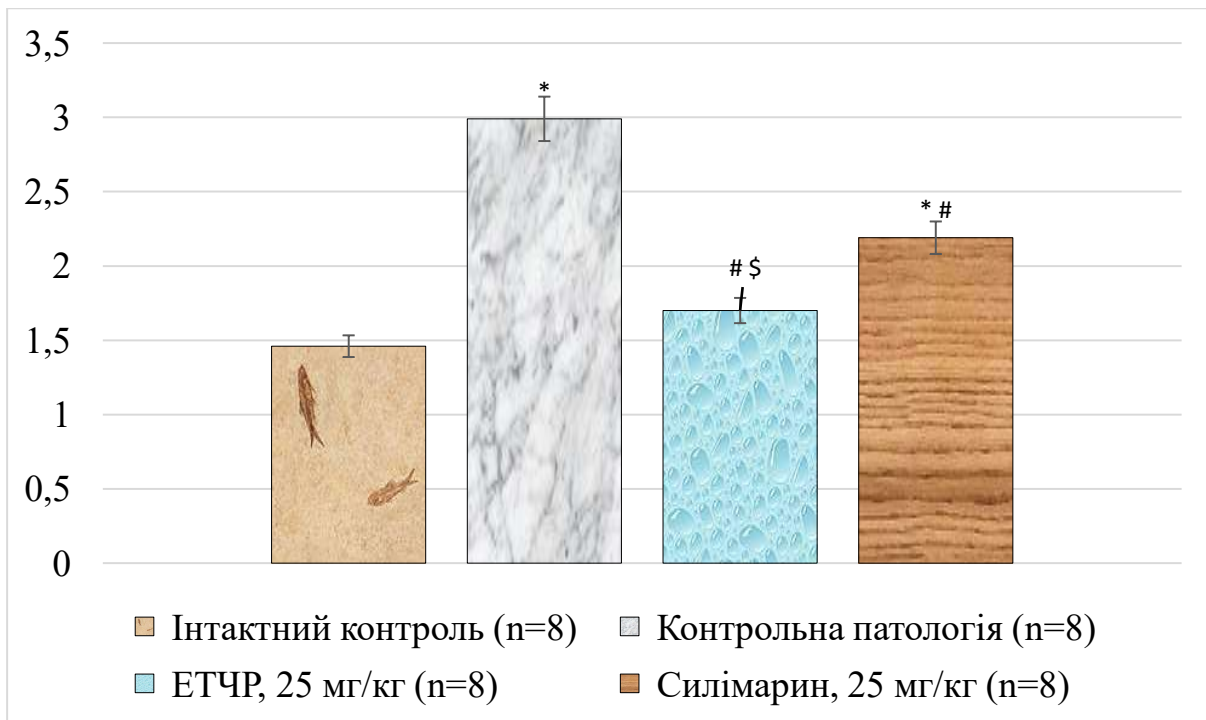


Рис. 4.4. Зміни вмісту холестеролу (мкмоль/л) у сироватці крові у щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

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: $p < 0,001$.

Лікувально-профілактичне введення досліджуваного екстракту чорнобривців попереджало розвиток патологічної дисліпідемії за умов відтворення підгострого етанол-парацетамолового гепатиту, так вміст тригліцеридів був у 1,3 рази ($p < 0,001$) нижче за показник групи контрольної патології і знаходився на рівні фізіологічної межі, а концентрація холестеролу була на 34 % ($p < 0,001$) нижче за відповідний показник у групи контрольної патології. Препарат порівняння Силімарин вірогідно знижував у сироватці крові вміст тригліцеридів та холестеролу, але при цьому достовірно поступався ЕТЧР.

Встановлена у тварин групи контрольної патології дисліпідемія, патогенетично характеризується «ліпотоксичністю» із надмірною активацією ферменту цитолізу – АЛТ та ферменту запалення гепатоцитів - лужної фосфатази. Надмірна активність АЛТ (збільшена у 2,6 рази, $p < 0,01$) та лужної фосфатази (збільшена у 1,9 рази, $p < 0,01$) у сироватці крові тварин групи контрольної патології підтверджує деструкцію гепатоцитів та розвиток запального процесу (рис. 4.5-4.6).

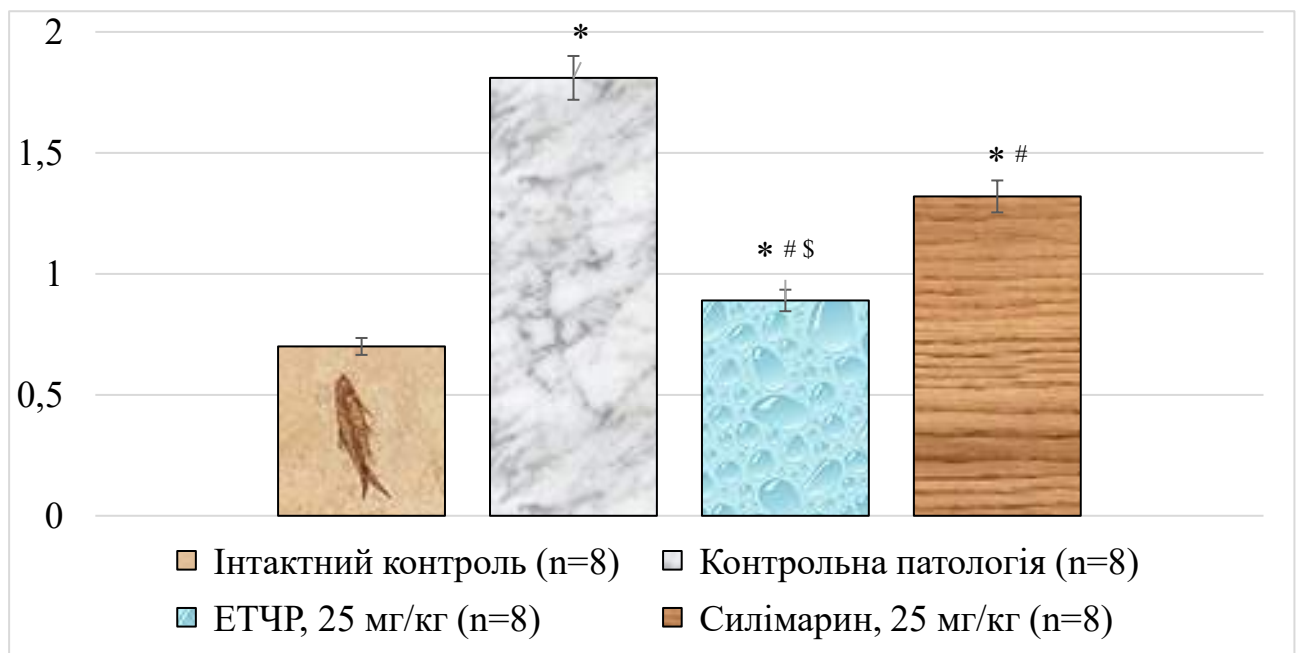


Рис. 4.5. Зміни вмісту АЛТ (мккат/л) у сироватці крові у щурів за умов у щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

Примітки.

- 1 Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: * – $p < 0,01$;
- 2 Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p < 0,001$;
- 3 Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: \$ – $p < 0,001$.

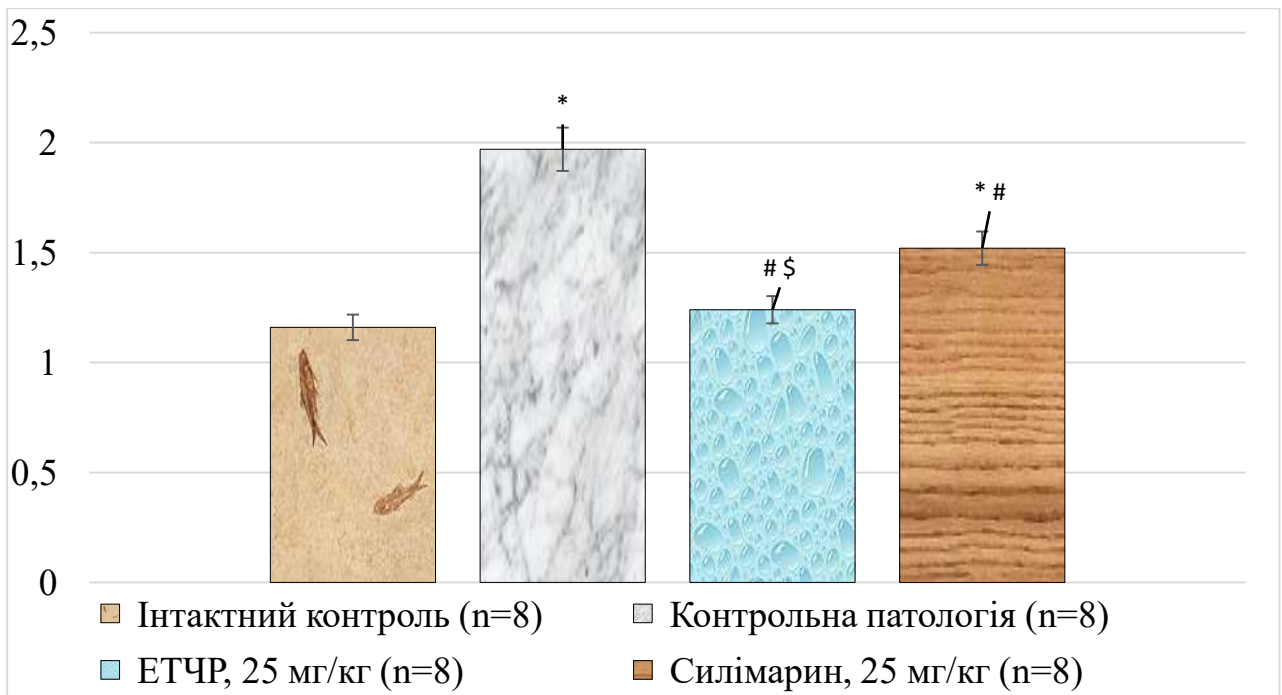


Рис. 4.6. Зміни вмісту лужної фосфатази (нмоль/с•л) у сироватці крові у щурів за умов у щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

Примітки.

- 1 Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: * – $p < 0,01$;
- 2 Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p < 0,001$;
- 3 Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: § – $p < 0,001$.

Виражена атицитолітична дія із зниженням активності АЛТ на 51% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології встановлена для групи тварин, що отримували ЕТЧР у лікувально-профілактичному режимі у дозі 25 мг/кг. Досліджуваний екстракт вірогідно зменшував запальні процеси у гематоцитах, що верифіковане за зменшенням активності лужної фосфатази на 38% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології (рис. 4.5-4.6). Слід відзначити що активність лужної фосфатази за умов введення ЕТЧР досягала рівня

фізіологічних меж і не мала статистично значущої різниці із тваринами групи інтактного контролю.

Препарат порівняння Силімарин за зниженням активності АЛТ та лужної фосфатази, продемонстрував значну антицитолітичну та протизапальну активності відносно групи контрольної патології, але статистично значуще поступався за ефективністю досліджуваному екстракту (рис. 4.5-4.6).

Важливим аспектом патогенезу ураження печінки при медикаментозних та алкогольних інтоксикаціях є розвиток некерованого оксидативного стресу, що стало обґрунтуванням для дослідження показників у системі ПОЛ-АОС (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Дослідження впливу ЕТЧР та препарату порівняння на показники ПОЛ-АОС за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту (n=8)

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЕТЧР, 25 мг/кг	Силімарин, 25 мг/кг
у сироватці крові				
ТБК-реактанти, мкмоль/л	1,08±0,03	3,19±0,20 *	1,29±0,03* # \$	2,15±0,04 * #
ВГ, ум.од.	31,3±1,54	11,8±0,79 *	28,4±2,31 # \$	21,5±1,39 * #
Каталаза, мкат/л	0,47±0,03	0,22±0,01 *	0,36±0,01 * # \$	0,29±0,01 * #
у гомогенаті печінки				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	78,0±2,42	205±8,72 *	87,6±1,99 * # \$	146±6,00 * #
ВГ, ум.од.	88,2±3,58	29,9±2,42 *	69,7±1,87 * # \$	49,1±1,89* #

Примітки:

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,05$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,01$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$.

У тварин групи контрольної патології зареєстроване патологічне зростання продуктів ПОЛ у сироватці крові та гомогенаті печінки, так вміст ТБК-реактивних субстанцій збільшений відповідно у 2,9 рази ($p < 0,05$) та у 2,6 рази ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника групи інтактного контролю. Потужний оксидативний стрес внаслідок комбінованого парацетамол-етанолового ураження печінки у щурів групи контрольної патології супроводжувався вірогідним зниженням потужностей ендogenous ферментативної антиоксидантної системи, що встановлено за зменшенням активності каталази у сироватці крові на 54 % ($p < 0,05$) та ендogenous неферментативної антиоксидантної системи, що верифіковане за достовірним зниженням пулу ВГ у 2,6-2,9 рази ($p < 0,05$) у сироватці крові та гомогенаті печінки відносно показників групи інтактного контролю (табл. 4.3).

Значна антиоксидантна дія встановлена для досліджуваного екстракту, який за умов лікувально - профілактичного введення знижував концентрацію ТБК - реактивних субстанцій на 60 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, на 58 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно тварин групи контрольної патології. Важливим аспектом антиоксидантної дії ЕТЧР є його доведена здатність нормалізувати ферментативну та неферментативну ланку ендogenous антиоксидантної системи. Так, відносно групи контрольної патології, введення ЕТЧР сприяло збільшенню активності каталази у сироватці крові у 1,6 рази ($p < 0,01$), вмісту ВГ у 2,3-2,4 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та гомогенаті печінки.

Препарат порівняння Силімарин, вірогідно нормалізував показники ТБК-реактивних субстанцій, каталази, ВГ відносно групи контрольної патології, але при цьому статистично значуще поступався ЕТЧР за здатністю відновлювати баланс ПОЛ-АОС на моделі підгострого парацетамол-етанолового ураження печінки у щурів.

4.2 Морфологічні зміни стану печінки під впливом екстракту трави *Tagetes patula L* за умов експериментального ураження

З метою підтвердження гепатопротекторної дії ЕТЧР зв умов комбінованого ураження печінки парацетамолом та етанолом, що було доведено отриманими клінічними та біохімічними показниками, було проведено морфологічне дослідження печінки. Як показала світлова мікроскопія, печінка інтактних щурів мала типову будову, притаманну даному виду тварин. Сполучнотканинні прошарки між часточками не виражені. Межі часточок визначалися за тріадами – порталними трактами (зони проходження гілок печінкової артерії, зворотної вени та жовчної протоки). Самі зони триад вузькі. Тяжи гепатоцитів (печінкові балки) у часточках мали чітку радіальну спрямованість. Гепатоцити в різних відділах печінкових часточек були характерної форми та розміру, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень, що видні при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розміщені, містили 1-2 ядерця. Кількість двоядерних гепатоцитів візуально достатня. Внутрішньочасточкові гемокапіляри помірно розширені, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Зоряни ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера) без особливостей (рис. 4.7). Фарбування суданом не виявило наявності жиру у цитоплазмі клітин (рис. 4.8).

У печінці щурів групи контрольної патології виявлено різні за розміром осередки з вакуольною дистрофією гепатоцитів, некротичні зміни окремих клітин з ознаками каріо- і плазмопкінозу. В містах найбільш вираженої дистрофії відмічено порушення радіального балкового рисунка, гемокапіляри стиснуті, просвіт їх не візуалізується. Значна частина гепатоцитів гіпертрофована. Цитоплазма клітин заповнена різними за розміром вакуолями з нерівними контурами (гідропічна дистрофія) та середньо-дрібнокрапельними, чітко контурованими округлими включеннями (рис. 4.9), що дають чітку реакцію на жир (рис. 4.10).

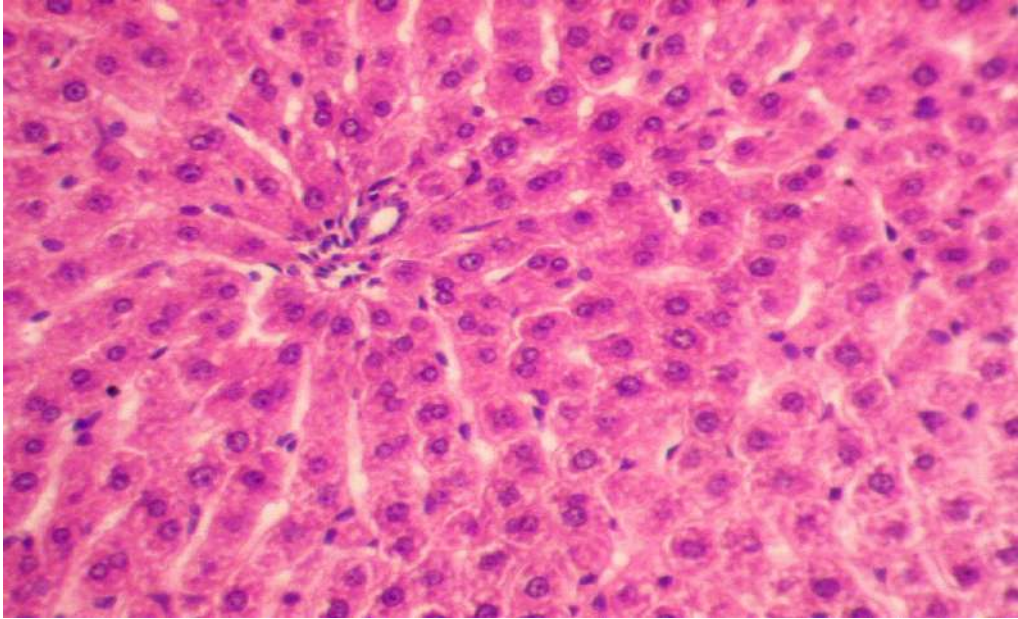


Рис. 4.7. Препарат печінки інтактного щура. Нормальний стан гепатоцитів, зони триади. Гематоксилін-еозин. x250.

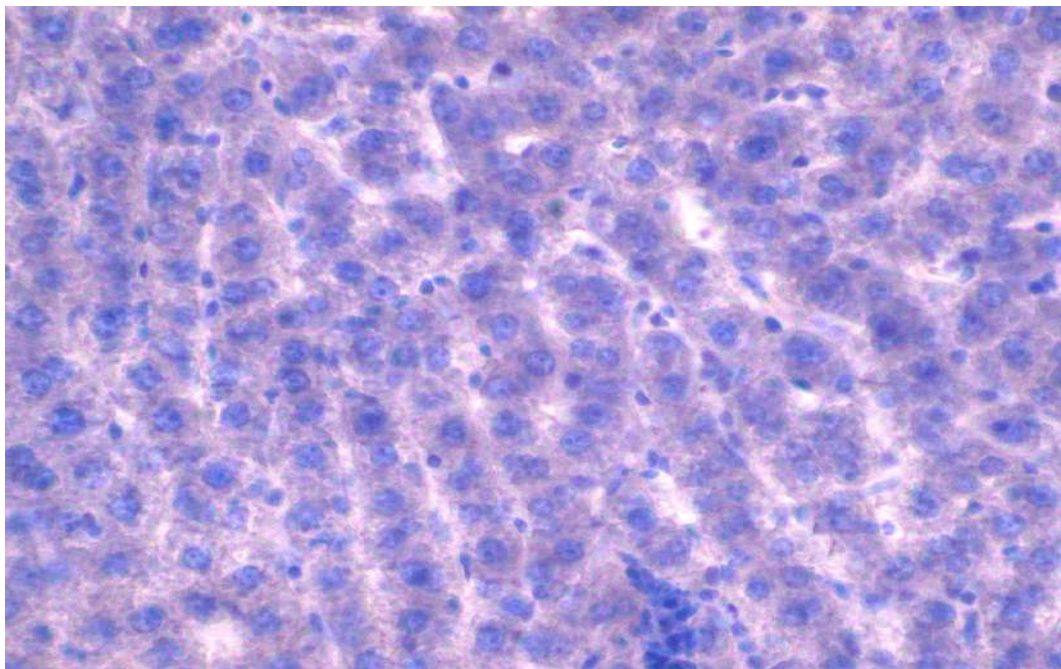


Рис. 4.8. Препарат печінки інтактного щура. Відсутність жирових включень в цитоплазмі клітин. Судан IV-гематоксилін. x200.

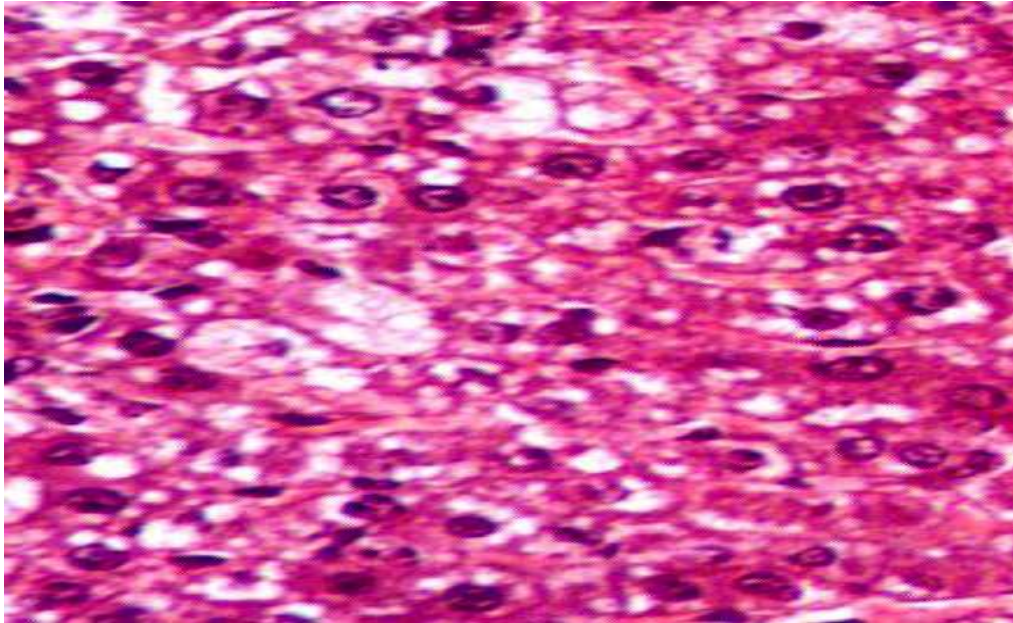


Рис. 4.9. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Осередок паренхіми, що містить клітини, цитоплазма багатьох з яких заповнена як вакуолями з нерівними контурами, так і чітко контурованими округлими включеннями, порушення балкового рисунка. Гематоксилін-еозин. х400.

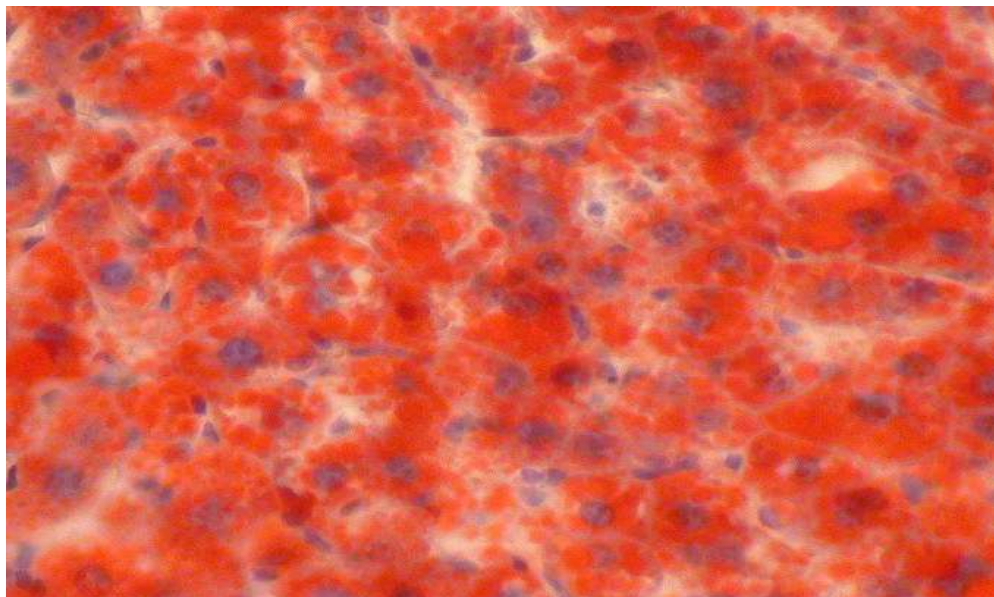


Рис. 4.10. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Середньо-дрібнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів. Судан IV-гематоксилін. х250.

У печінці щурів групи контрольної патології простежено вогнищеву проліферацію і активацію клітин Купфера, в місцях виразного порушення балкового рисунку помічено появу клітин у фазі поділу.

Втім, мозаїчно, візуалізувалися і зони з збереженими гепатоцитами. У таких зонах з відносно збереженими гепатоцитам частина центральних вен та синусоїдальних гемокапілярів розширена (рис. 4.11), у просвітах вен видно плазматичну рідину, еритроцити та поодинокі лімфоцити. Всі ці патологічні процеси поєднувалися з різною за виразністю запальною клітинною реакцією у зоні портальних трактів (рис. 4.12).

В деяких печінкових часточках у перипортальних зонах простежено помірну проліферацію жовчних протоків у вигляді новостворених дуктул, що може бути проявом розвитку внутрішньопечінкового холестазу (рис. 4.13).

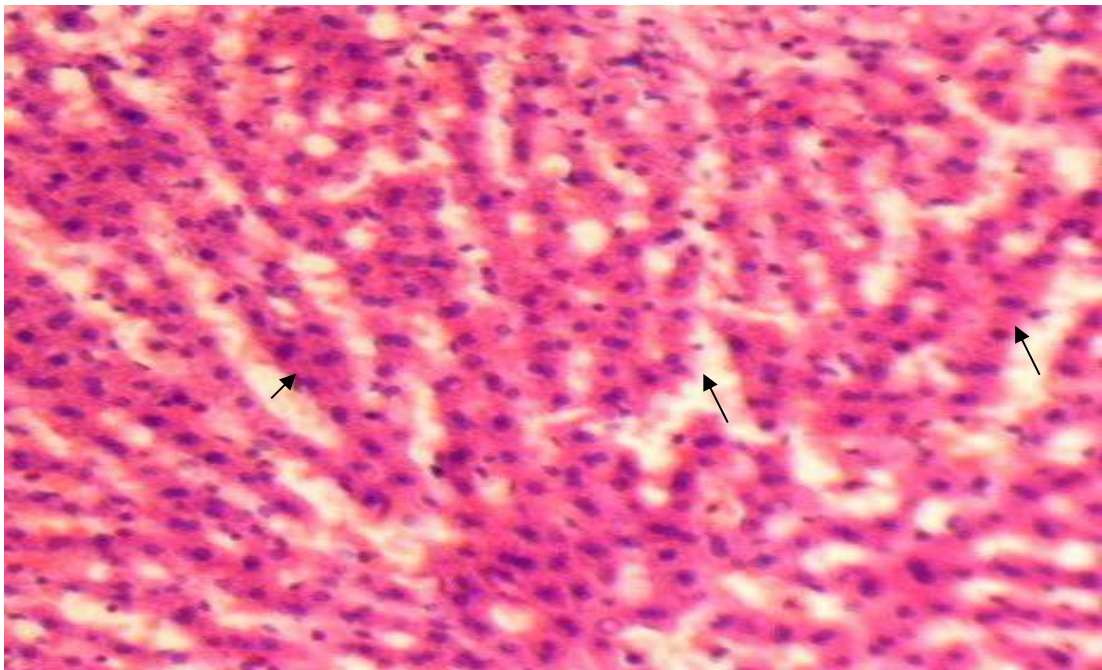


Рис. 4.11. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Розширення синусоїдальних гемокапілярів у зоні збережених гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x200.

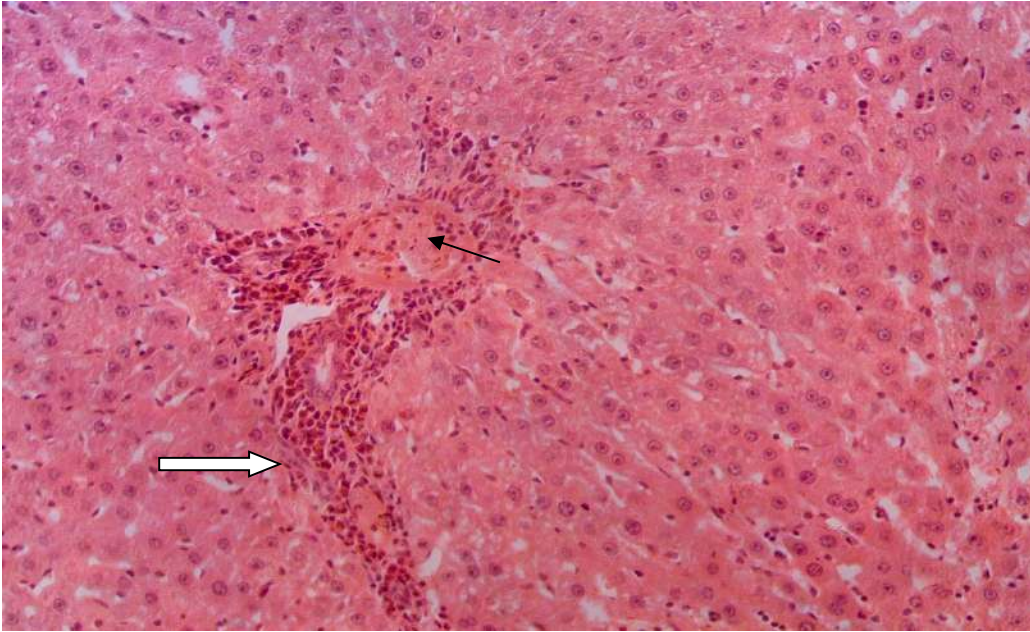


Рис. 4.12. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Плазматична рідина, еритроцити та поодинокі лімфоцити у просвіті вени (чорна стрілка), запальна клітинна реакція у зоні портального тракту (біла стрілка). Гематоксилін-еозин. x200.

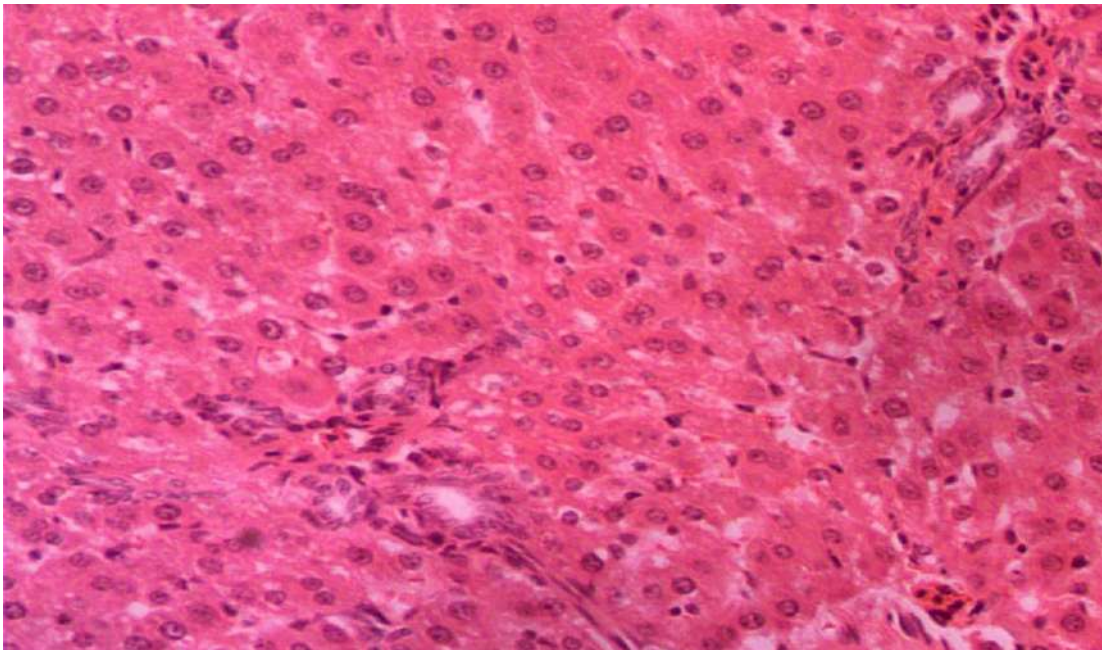


Рис. 4.13. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Проліферація дуктул. Гематоксилін-еозин. x200

Результати напівкількісної оцінки обраних морфологічних ознак, що характеризують стан печінкової паренхіми за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту, надані у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Дослідження впливу ЕТЧР та препарату порівняння на виразність патологічних змін у печінці щурів за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту (n=8)

Група	Показники, бали			
	Гідропічна дистрофія	Жирова дистрофія	Запальна реакція	Порушення балкового рисунка
Інтактний контроль (n=8)	0	0	0	0
Контрольна патологія (n=8)	2,83	2,33	2,16	2,66
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	1,66	1,16	1,16	0,5
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	2,5	2,16	2,0	2,66

Введення у профілактично-лікувальному режимі екстракту чорнобривців позитивно вплинуло на стан печінкової паренхіми щурів з індукованою парацетамолом і етанолом патологією. У переважній більшості зон часточок збережено типовий рисунок, виразно зменшені гемокапілярні розлади, ознаки запалення відсутні або мали поодинокий залишковий характер (рис. 4.14), зафіксована виражена нормалізація балкового рисунку та відсутність запальної реакції. (рис. 4.15).

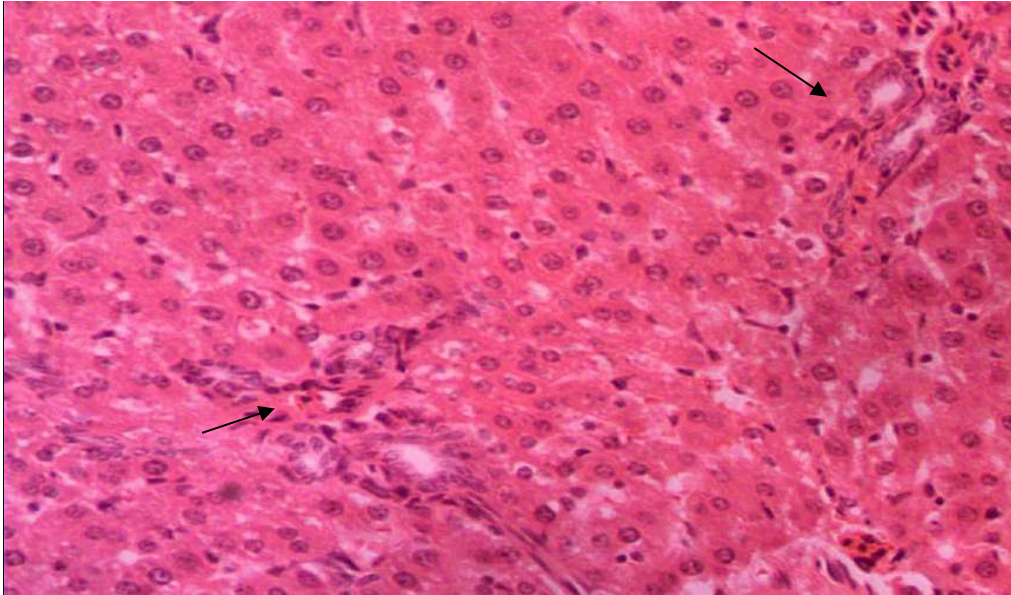


Рис. 4.14. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Виразне зменшення гемокапілярних розладів, ознаки запалення відсутні або мають залишковий характер вогнищ запалення у міжацинарній тканині (чорні стрілки). Гематоксилін-еозин. х 200.

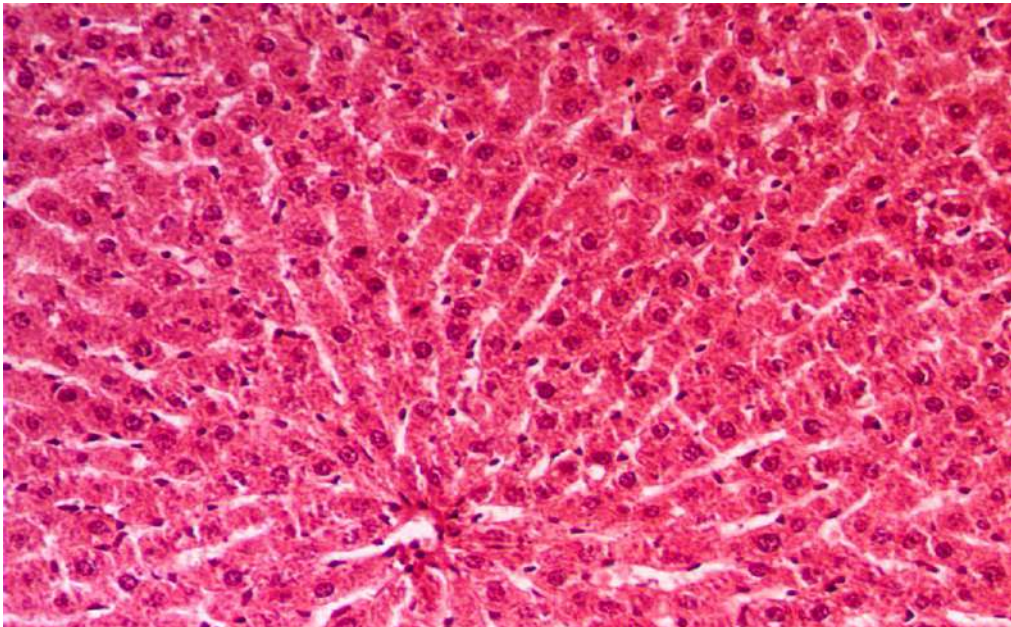


Рис. 4.15. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Нормалізація балкового рисунку, відсутність запальної реакції. Гематоксилін-еозин. х200.

У всіх тварин, що отримували ЕТЧР не простежена проліферація дуктул (рис. 4.16), виразно зменшена гідропічна дистрофія (рис. 4.17) та жирова дистрофія гепатоцитів (рис. 4.18), обидві види дистрофій носять дрібноосередкований, поодинокий характер, відсутня гіпертрофія клітин, альтеративні зміни гепатоцитів мінімальні.

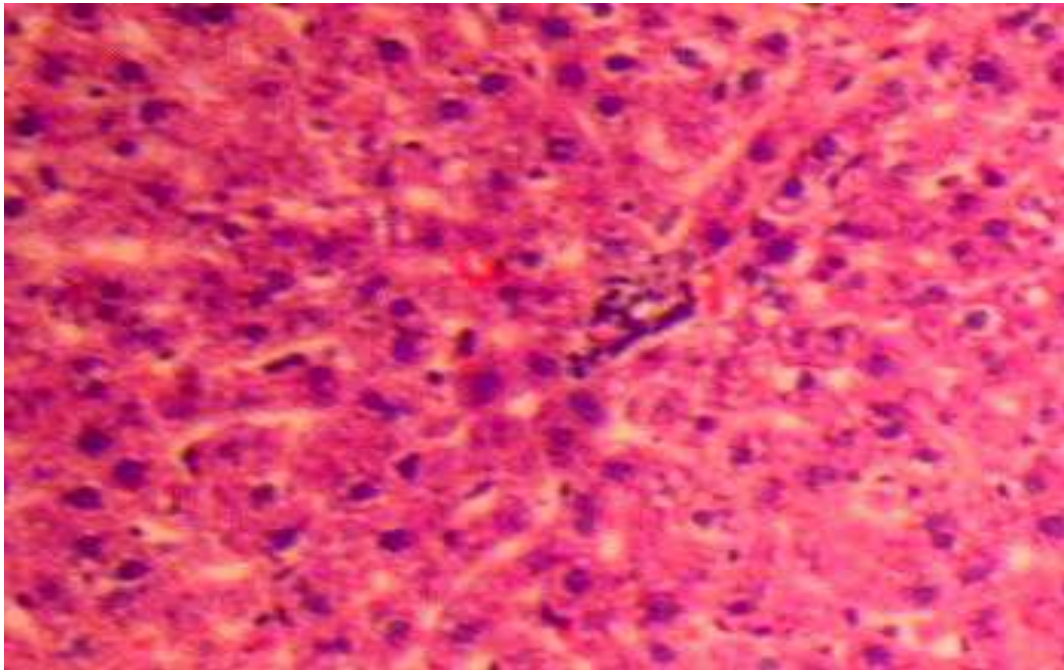


Рис. 4.16. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Відсутність проліферації дуктул. Гематоксилін-еозин. х250.

Покращення стану печінкової паренхіми підтверджено і напівкількісною оцінкою. Так, досліджуваний екстракт знижував виразність гідропічної дистрофії на 41,4%, жирової на 50%, запальної реакції на 46,3%. Відповідно відновлення балкового рисунка паренхіми збільшено більш ніж у 5 раз (табл. 4.4).

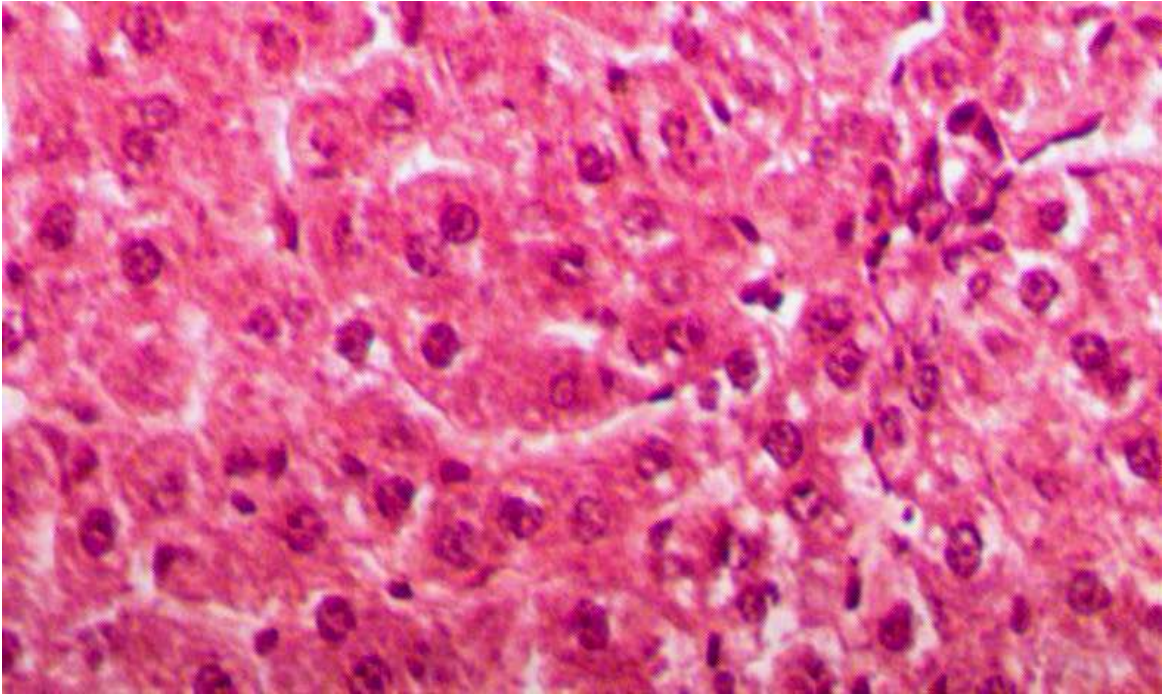


Рис. 4.17. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Зменшення проявів гідропічної дистрофії гепатоцитів. Гематокилін-еозин. х400.

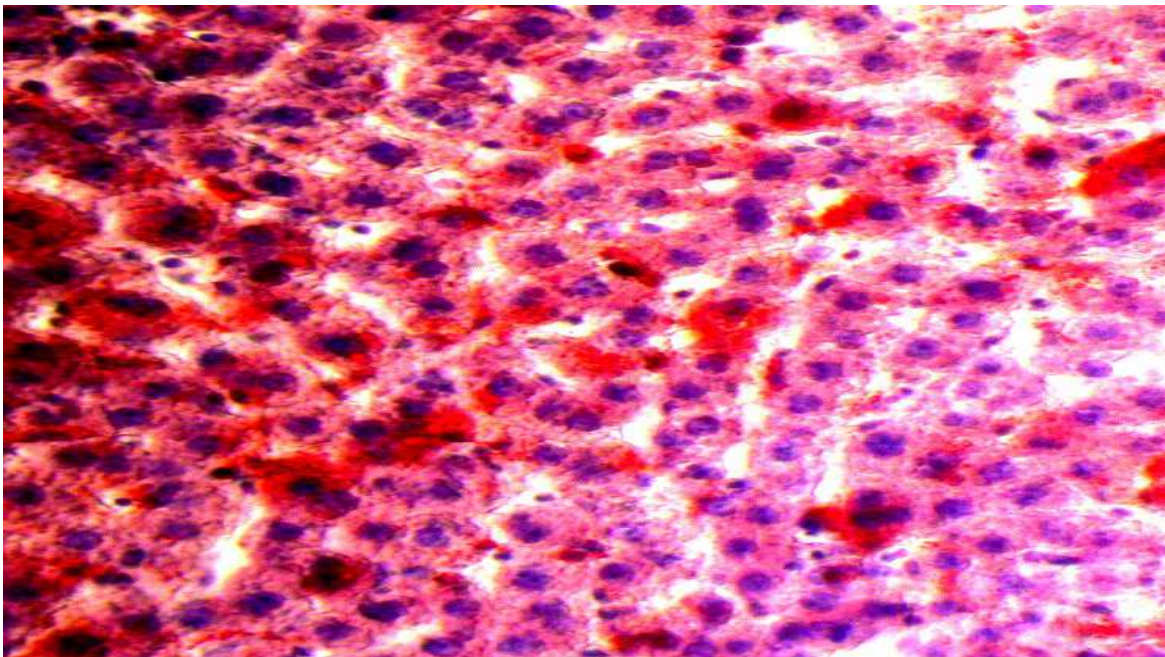


Рис. 4.18. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Виразне зменшення жирової дистрофії гепатоцитів. Судан IV-гематоксилін. х250.

Аналогічне за схемою і дозою введення референс-препарату Силімарину практично не вплинуло на стан печінкової паренхіми щурів порівняно з контрольною патологією. Це стосується як виразності гідропічної (рис. 4.19) і жирової (рис. 4.20) дистрофії, так і порушень місцевої гемодинаміки, запальної реакції, проявів внутрішньопечінкового холестазу (рис. 4.21).

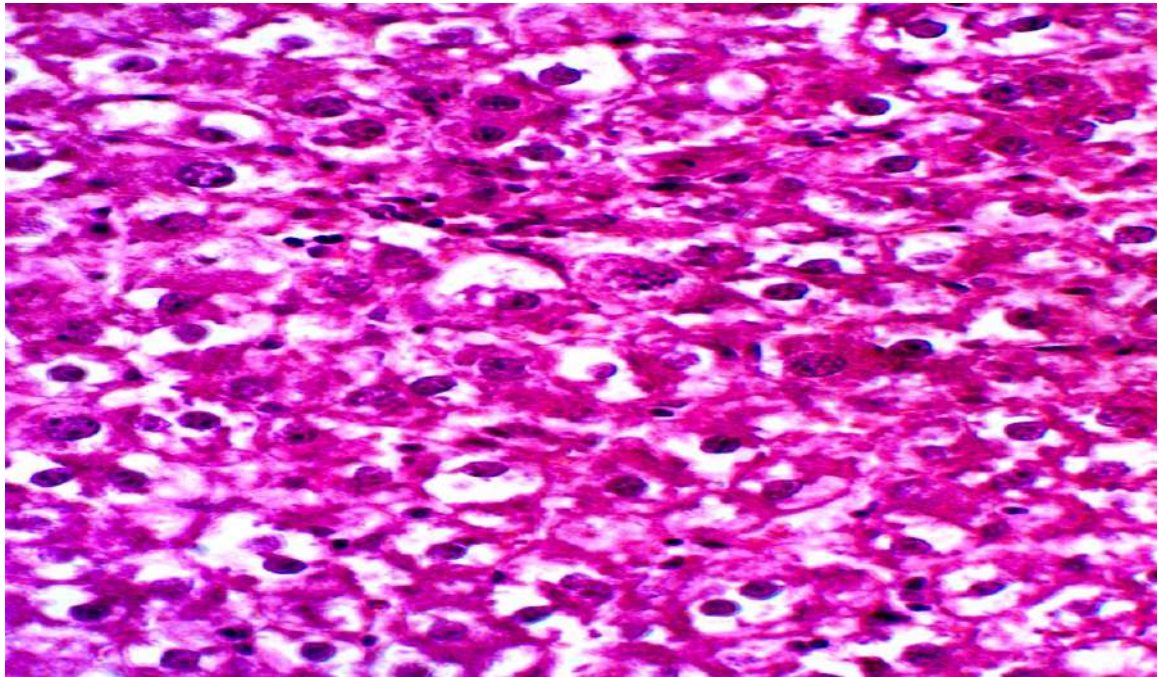


Рис. 4.19. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення Силімарину у дозі 25 мг/кг. Виразність гідропічної дистрофії не змінено. Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

Вищезазначені дані підтверджено і даними напівкількісної оцінки печінкової паренхіми за умов введення Силімарину (табл. 4.4.), де доведено, що з усіма досліджуваними показниками захисного впливу на печінку Силімарин поступається досліджуваному екстракту.

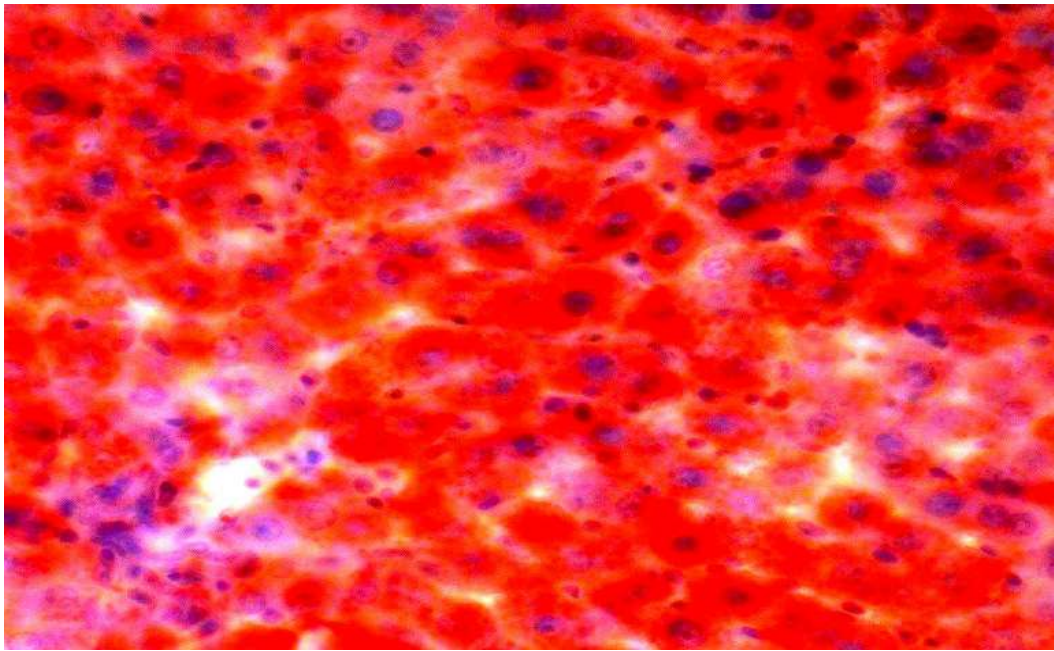


Рис. 4.20. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення Силімарину у дозі 25 мг/кг. Виразна жирова дистрофія. Судан IV-гематоксилін. x250.

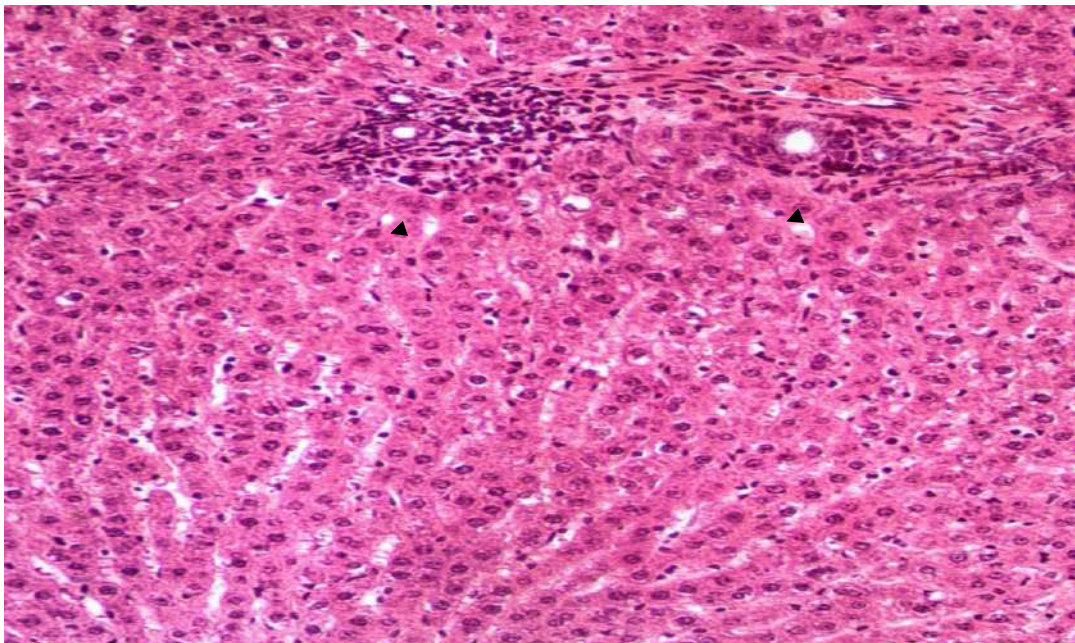


Рис. 4.21. Препарат печінки щура через добу після двотижневого введення парацетамолу і етанолу. Введення Силімарину у дозі 25 мг/кг. Нерівномірне розширення синуїдальних гемокапілярів, запальна реакція зони портального тракту, проліферація дуктул. Гематоксилін-еозин. x200.

Так, при порівняння ефективності ЕТЧР та Силімарину, за умов введення останнього виразність гідропічної дистрофії більше на 0,84 бали, жирової дистрофії на 1,0 бал, запальної реакції на 0,84 бали, порушень балкового рисунку на 2,16 бали відносно ЕТЧР.

Таким чином, на основі отриманих даних можна констатувати, що підгострий парацетамол-етаноловий гепатит призводить до значного ураження печінкової паренхіми, яке характеризується гідропічною та жировою дистрофією гепатоцитів, порушенням структури паренхіми, деструкцією частини гепатоцитів, запальною реакцією зон порталних трактів, розладами місцевої мікроциркуляції, початком розвитку внутрішньопечінкового холестату. Описана мікроскопічна картина в значній мірі відповідає лікарським токсичним гепатитам.

Профілактично-лікувальне введення екстракту чорнобривців чинить помітну захисну дію при даному типу ураження печінки, що проявляється в виразному зменшенню ступеня гідропічної і жирової дистрофії гепатоцитів, розладів внутрішньої гемодинаміки, запальної реакції; нормалізації структури і морфологічній цілісності клітин.

Виразність гепатозахисної дії дослідженого екстракту при даному типу змодельованої патології перевищує референс-препарат Силімарин, що вводили у аналогічному режимі у дозі 25 мг/кг.

Резюме до розділу 4

1 Підгострий парацетамол-етаноловий гепатит у тварин групи контрольної патології характеризувався значними порушеннями функцій печінки, запальним процесом, цитолітичним синдромом та потужним оксидативним стресом. Зафіксовано вірогідне порушення жовчосинтетичної та жовчовидільної функції печінки із зменшенням об'єму жовчі у 2,9 рази ($p < 0,05$), зниження швидкості секреції жовчі у 3,1 рази ($p < 0,05$), достовірним зниженням у жовчі жовчних кислот та холестеролу та із одночасним збільшенням ВКП на 72 % ($p < 0,001$). Цитолітичний синдром та розвиток запальних процесів підтверджує зростання активності АЛТ у 2,6 рази ($p < 0,01$), лужної фосфатази у 1,7 рази ($p < 0,01$). За умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту встановлено статистично значуща активація процесів ПОЛ із підвищення вмісту ТБК реактантів у 2,6-2,9 рази ($p < 0,05$) та вірогідне зниження активності ендогенної антиоксидантної системи..

2 Лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг нормалізувало показники об'єму жовчі та швидкості секреції жовчі на рівні препарату порівняння Силімарину, збільшуючи їх відносно групи контрольної патології у 3,4 рази ($p < 0,05$) та 3,2 рази ($p < 0,05$) відповідно. Досліджуваний екстракт достовірно зменшував ВКП на 29% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та на 17% ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Силімарину. За здатністю відновлювати вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі, ЕТЧР також вірогідно перевищував ефективність Силімарину. Введення ЕТЧР дозволило нормалізувати вміст тригліцеридів та холестеролу у сироватці крові із зменшенням відповідно їх вмісту відносно тварин контрольної патології на 27 % ($p < 0,01$) та на 44 % ($p < 0,01$), відносно групи що отримувала Силімарин на 17 % ($p < 0,001$) та на 23 % ($p < 0,001$). Статистично значуща різниця відносно групи контрольної патології та Силімарину встановлено за здатністю досліджуваного екстракту зменшувати активність АЛТ та лужної фосфатази. Значні переваги ЕТЧР перед препаратом порівняння доведено за здатністю

нового екстракту зменшувати патологічно активовані процеси ПОЛ та відновлювати активність АОС: ЕТЧР знижував концентрацію ТБК -ректантів на 60 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, на 58 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно тварин групи контрольної патології, відновлював активність ферментативної ендогенної антиоксидантної системи із збільшенням активності каталази у сироватці крові у 1,6 рази ($p < 0,01$), неферментативної ланки із зростанням вмісту ВГ у 2,3-2,4 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та гомогенаті печінки

3 За даними морфологічних досліджень ЕТЧР у дозі 25 мг/кг позитивно вплинуло на стан печінкової паренхіми щурів з індукованою парацетамолом і етанолом патологією. У переважній більшості зон часточок збережено типовий рисунок, виразно зменшені гемокапілярні розлади, ознаки запалення відсутні або мали поодинокий залишковий характер, зафіксована виражена нормалізація балкового рисунку та відсутність запальної реакції. Досліджуваний екстракт знижував виразність гідропічної дистрофії на 41,4%, жирової на 50%, запальної реакції на 46,3%. Відповідно відновлення балкового рисунку паренхіми збільшено більш ніж у 5 раз. За органопротекторним впливом на печінку ЕТЧР перевищує ефективність препарату порівняння Силімарину.

Результати досліджень, отриманих в цьому розділі, наведено в наступних публікаціях:

1. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05) [238].
2. Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Halevych, H. B. (2025). Effect of *Tagetes patula* L. extract on liver and pancreas histostructure in models of ethanol-paracetamol hepatitis and streptozotocin diabetes in rats // Одеський медичний

журнал, №5(196). С.83-89. DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-14> [239].

3. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження органопротекторної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. // Експериментальна та клінічна фармакологія : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю кафедри фармакології НФаУ (Харків, 23–24 жовт. 2024 р.). – Харків, 2024. – С. 122–123 [257].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАНКРЕАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ
TAGETES PATULA L ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ

Вагомим етіопатогенетичним фактором у розвитку ЦД 2 типу є застосування лікарських засобів, які за даними Sosnowski K. із спавт. (2022) [184] чинять деструктивний вплив на підшлункову залозу, із залученням різних механізмів дії, таких як гіперсенсibiliзація, звуження сфінктера Одді, прямі цитотоксичні та метаболічні ефекти на клітини підшлункової залози та дозозалежна ідіосинкразія, що у свою чергу призводять до інтрапанкреатичної активації панкреатичних ферментів із наступним розвитком медикаментозного гострого панкреатиту, що у подальшому індукує ЦД 2. На сьогодні відомо, що більше 100 ЛЗ чинять діабетогенний ефект який може виникати через пряме руйнування β -клітин, системну токсичність, що впливає на острівці підшлункової залози та транспортери глюкози на клітинній мембрані, індукцію аутоімунної відповіді Th1-типу та порушення потенціал-залежного кальцієвого каналу в β -клітинах, стресу ендоплазматичного ретикулуму.

Відомим діабетогеним ЛЗ є стрептозотоцин, антинеопластичний препарат із групи антибіотиків похідних нітрососечовини. Даний фрагмент роботи присвячено вивченню фармакологічного впливу ЕТЧР за умов стрептозотоцинового діабету та висококалорійної дієти.

5.1 Вплив екстракту трави *Tagetes patula L* на біохімічні показники

Антибіотик стрептозотоцин (СПЦ) (2-дезоксидезокси-2-метилнітрозамінокарбоніл-аміно-В-глюкопіраноза), чинить специфічний ефект на панкреатичні бета-клітини підшлункової залози. Вірогідно, що фрагмент нітрососечовини відповідає за токсичну дію препарату, а 2-дезоксиглюкоза - за селективність

ефекту по відношенню до бета-клітин. Відомо, що стрептозотон є ефективним в індукції діабету [185,186].

В панкреатичних бета-клітинах СПЦ індукує розриви в молекулах ДНК, що призводить до активації процесів репарації за допомогою ферменту полі-АДФ-рибозосинтази, який як кофермент використовує НАД і таким чином сприяє вичерпанню його запасів в бета-клітинах та їх загибелі.

Так як, ЦД 2 типу зазвичай супроводжується метаболічним синдромом із порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів, СПЦ діабет моделювали на 14 добу висококалорійної дієти, яку тварини продовжували отримувати до виведення із експерименту на 28 добу. Таке поєднання висококалорійна дієта та медикаментозно індукований діабет найбільш повно відповідає клініці ЦД 2 у людини [187].

Інтегральним показником розвитку метаболічних порушень що індукує висококалорійна дієта у поєднанні із СПЦ діабетом є динаміка зміни маси тіла тварин (табл. 5.1).

У тварин групи інтактного контролю щотижневий приріст маси тіла складав у середньому 5-6 г, що є фізіологічною нормою. Тварини групи контрольної патології на 1, 2, 3 та 4 тижні характеризувалися надмірним збільшенням маси тіла, приріст маси тіла вірогідно у 3,0-3,4 рази ($p < 0,001$) перевищував відповідний показник групи інтактного контролю і підтверджував розвиток метаболічних порушень.

Ведення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі, нормалізувало показник маси тіла, приріст якої відбувався рівномірно у межах фізіологічної норми, статистично значущих відмінностей із тваринами групи інтактного контролю не були виявлені.

Слід зазначити достовірну різницю показників у тварин групи ЕТЧР із групами контрольної патології ($p < 0,01$) що свідчить про попередження розвитку метаболічного синдрому із набором зайвої ваги у тварин, що отримували досліджуваний екстракт.

Динаміка змін маси тіла у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету, г

Умови досліджу	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Інтактний контроль (n=8)	+5,62±0,32	+5,75±0,41	+5,50±0,33	+5,50±0,27
Контрольна патологія (n=8)	+17,0±1,05 *	+17,2±1,29 *	+18,5±1,36 *	+18,5±1,24 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	+6,50±0,46 # \$ @	+6,50±0,49 # \$ @	+7,00±0,63 # \$ @	+ 7,00±0,63 # \$ @
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	+13,0±0,82 *#	+13,7±0,75 * #	+14,1±0,72 * #	+14,0±0,71 * #
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	+10,7±0,65 *#	+11,9±0,67 *#	+11,2±0,53 * #	+10,5±0,33 *#

Примітки. + - приріст маси тіла;

* – 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: $p < 0,01$;

@ –Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Введення ЕТЧР також вірогідно перевищувало ефективність препарату порівняння Глібенкламіду ($p < 0,01$) та препарату порівняння Силімарину ($p < 0,01$) за попередженням набору зайвої ваги.

Підтвердженням діабетогенної дії стрептозотоцину є зміна показників вуглеводного обміну наведені у рис. 5.1 -5.3.

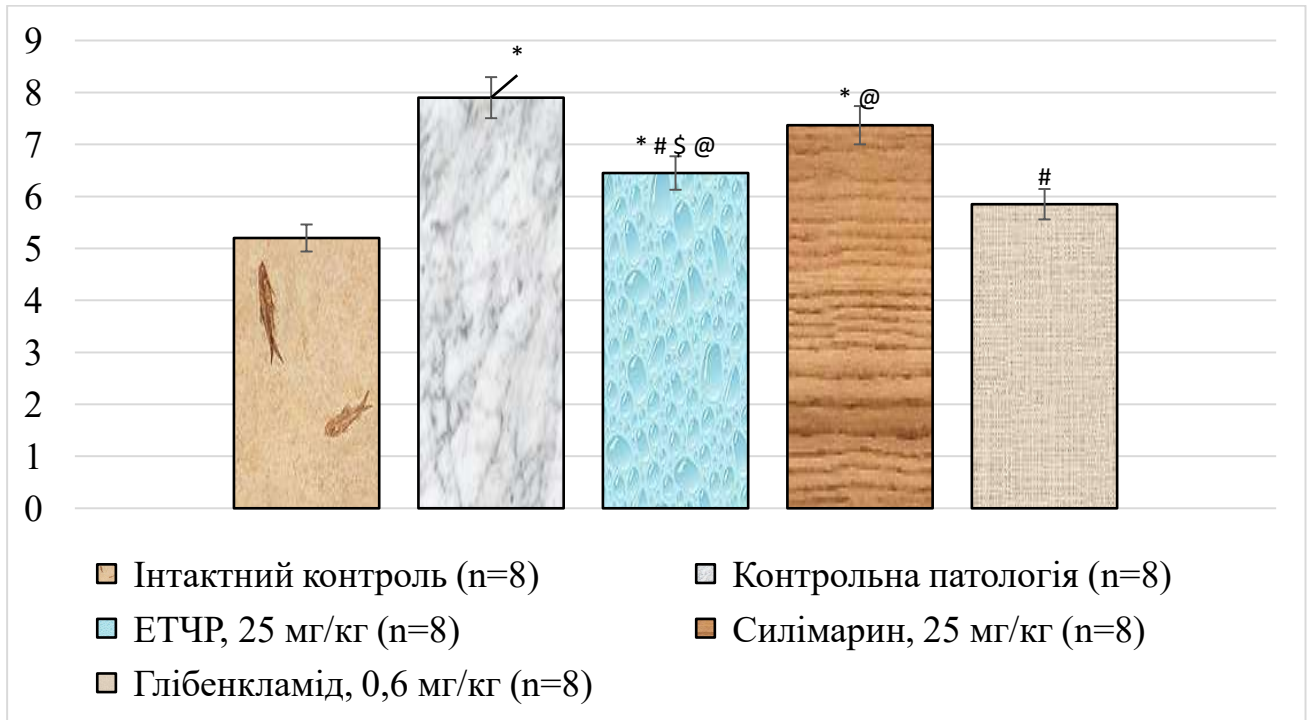


Рис. 5.1. Зміни вмісту глюкози натще (ммоль/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету.

Примітки.

*Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: – $p < 0,001$;

#Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: – $p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ –Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

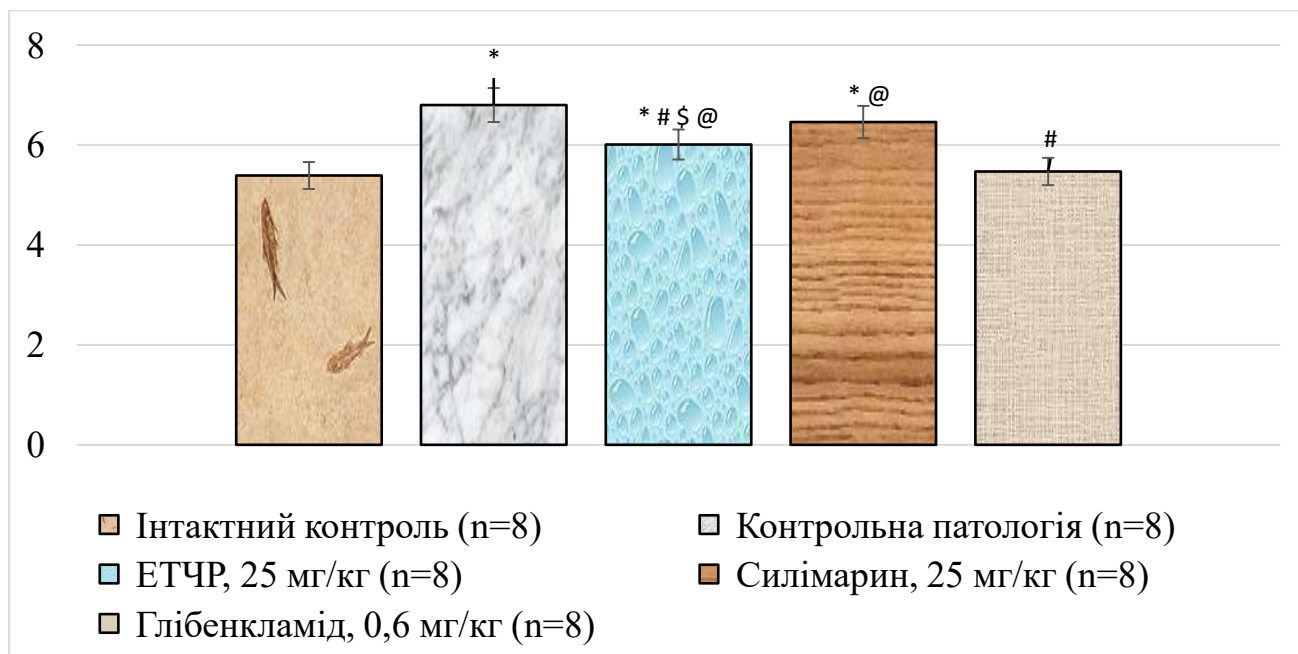


Рис. 5.2. Зміни вмісту НbА1с (г/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю:

$p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології:

$p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Відтворений на тваринах стрептозотоциновий діабет за умов гіперкалорійної дієти із надлишком жирів та вуглеводів подібний клінічним симптомам ЦД 2-го типу та метаболічному синдрому. У тварин групи контрольної патології ЦД 2 верифікований за гіперглікемією натще із підвищенням на 52,6% ($p < 0,001$) вмісту глюкози у крові. Характерною ознакою вуглеводних порушень є також підвищенням на 26 % ($p < 0,001$) глікованого

гемоглобіну та компенсаторне підвищення секреції інсуліну (на 76 %, $p < 0,001$) β -клітинами що надалі може призвести до поступового виснаження їх резерву.

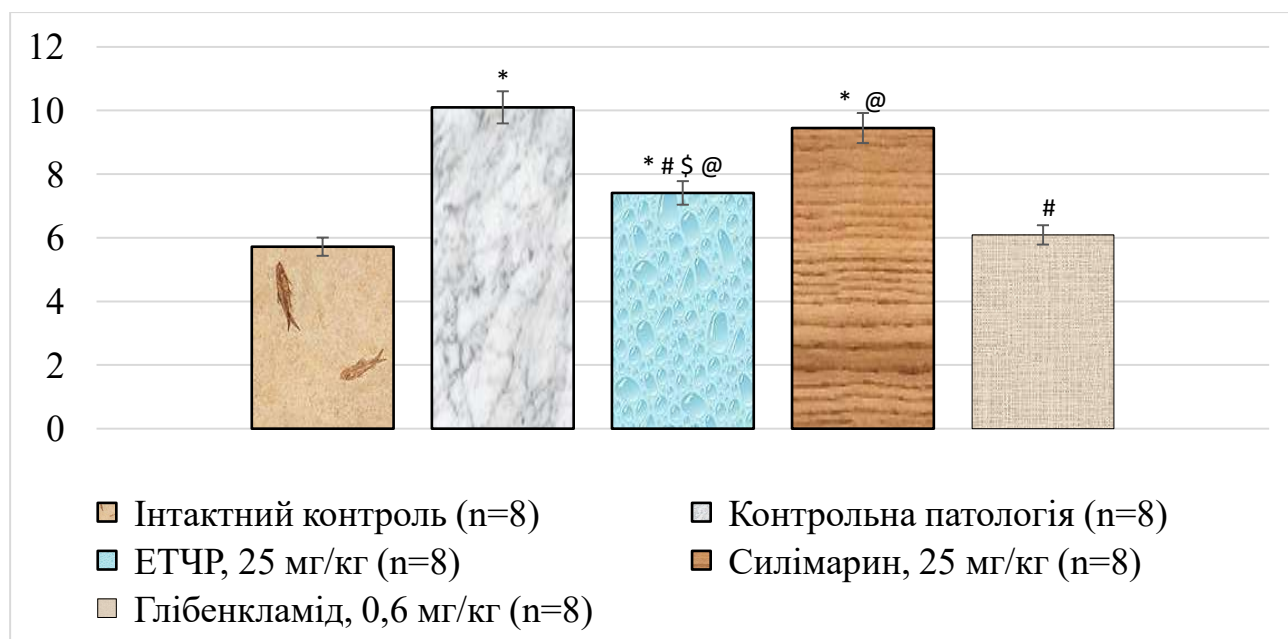


Рис. 5.3. Зміни вмісту інсуліну ($\mu\text{U}/\text{мл}$) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Нормалізація показників вуглеводного обміну найбільш виражено відбулася за умов введення Глібенкламіду (рис. 4.1-4.3), для якого характерна гіпоглікемічна дія, обумовлена підвищенням секреції інсуліну β -клітинами острівців підшлункової залози та нормалізація рівня HbA1c [Помилка! Джерело посилання не знайдено.].

Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг статистично значуще зменшувало діабетичну гіперглікемію у 1,2 рази ($p < 0,05$), знижувало рівень глікованого гемоглобіну у 1,1 рази ($p < 0,05$), та зменшувало концентрацію інсуліну у 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Слід відзначити, що препарат порівняння Силімарин не мав статистично значущих відмінностей із групою контрольної патології за впливом на показники вуглеводного обміну (рис. 5.1-5.3) та достовірно поступався за нормалізацією рівнів глюкози, інсуліну та глікованого гемоглобіну досліджуваному екстракту.

Висококалорійна дієта та ураження підшлункової залози СПЦ характеризувалося розвитком потужного метаболічного синдрому із підвищенням на 47,5 % ($p < 0,05$) вмісту тригліцеридів, на 144 % ($p < 0,05$) рівня холестеролу відносно групи інтактного контролю (рис. 5.4, рис. 5.5).

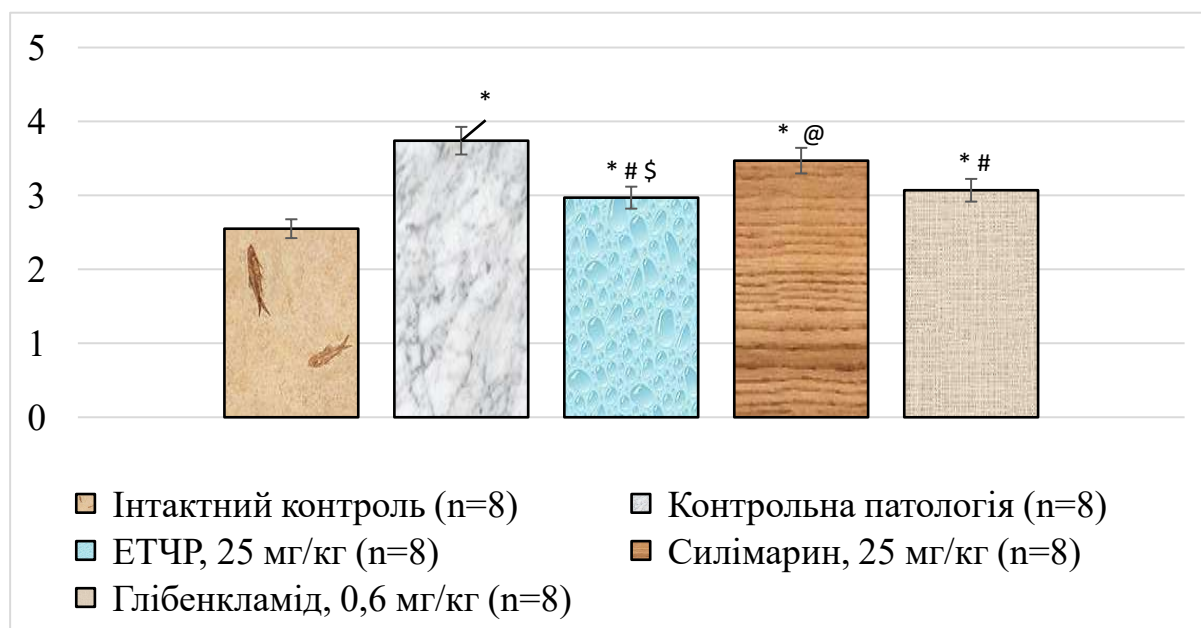


Рис. 5.4. Зміни вмісту тригліцеридів (г/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

§ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;
 @ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

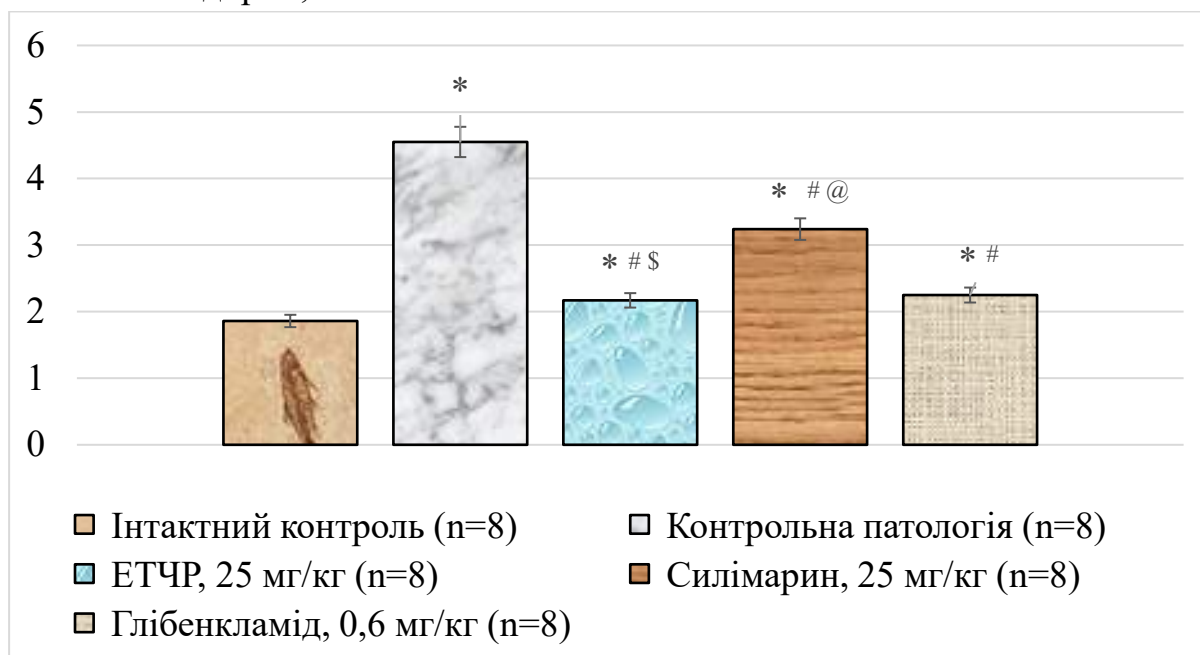


Рис. 5.5. Зміни вмісту холестеролу (мкмоль/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету.

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

§ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг нормалізувало досліджувані показники ліпідного обміну. Під впливом ЕТЧР зафіксовано вірогідне зниження тригліцеридів у 1,2 рази ($p < 0,01$), холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,01$) відносно групи контрольної патології.

Щодо препаратів порівняння, ЕТЧР за впливом на відновлення показників ліпідного обміну вірогідно перевищував ефективність Силімарину і продемонстрував стійку тенденцію по перевищенню фармакологічного впливу Глібенкламиду.

Надмірна кількість тригліцеридів та холестеролу у тварин групи контрольної патології викликає «ліпотоксичність», що характеризується надмірною активацією ферменту цитолізу АЛТ та активацією лужної фосфатази, що свідчить про запальний процес із деструкцією мембран (табл 5.2).

Таблиця 5.2

Зміни активності ферментів АЛТ та лужної фосфатази у щурів за умов 4-тижневої високовуглеводної дієти та стрептозотоцинового діабету

Умови досліджу	АЛТ, мккат/л	Лужна фосфатаза, ммоль/л
Інтактний контроль (n=8)	0,55±0,02	1,15±0,06
Контрольна патологія (n=8)	1,02±0,04 *	2,02±0,04 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	0,60±0,01 * # \$ @	1,37±0,04 * # \$ @
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	0,65±0,02 * # @	1,52±0,04 * # @
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	0,85±0,02 * #	1,79±0,04* #

Примітки.

* –Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,05$;

–Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,01$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,05$.

У тварин групи контрольної патології верифіковано цитолітичний синдром із збільшенням активності АЛТ у 1,8 рази ($p < 0,05$). Залучення до патологічного

процесу печінки підтверджує і зростання на 75 % ($p < 0,05$) активності ферменту лужної фосфатази.

Введення у лікувально-профілактичному режимі ЕТЧР у дозі 25 мг/кг вірогідно знижувало активність АЛТ у 1,7 рази ($p < 0,01$), лужної фосфатази - у 1,5 рази ($p < 0,01$), відносно групи контрольної патології.

Препарати порівняння Силімарин та Глібенкламід хоча і мали статистично значущу різницю за нормалізацією активності АЛТ та лужної фосфатази із групою контрольної патології, але вірогідно поступалися за ефективністю досліджуваному екстракту чорнобривців.

Відомо, що у механізмі розвитку метаболічного синдрому та ЦД 2 вагомим патогенетичним чинником є розвиток оксидативного стресу, який за даними ряда авторів індукує потужні ушкодження на рівні органу, клітини, мітохондрії [189,190].

Відтворений експериментальний СПЦ діабет та висококалорійна дієта характеризувалися розвитком потужного оксидативного стресу із збільшенням у тварин групи контрольної патології вмісту ТБК-реактивних у 3,3 рази ($p < 0,001$) та зменшенням ендogenous антиоксидантного захисту (зниження активності каталази у 1,7 рази ($p < 0,001$), ВГ у 1,9 рази ($p < 0,001$) відносно групи інтактного контролю (рис. 5.6-5.8).

ЕТЧР чинив потужну антиоксидантну дію, із зниженням ТБК-реактивних на 61,1% ($p < 0,05$). Важливим аспектом антиоксидантної дії ЕТЧР є активація ферментативної ланки із підвищенням активності каталази на 48,1% ($p < 0,05$) та неферментативної ланки захисту із нормалізацією вмісту ВГ на 73,2 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології (рис. 5.6-5.8).

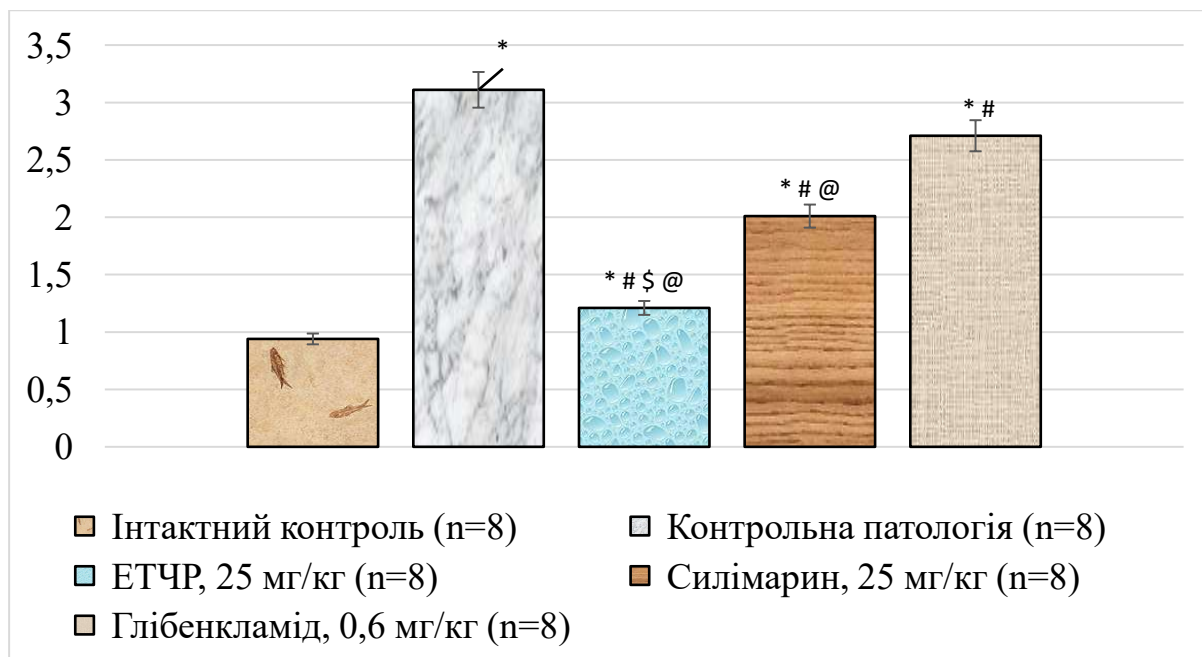


Рис. 5.6. Зміни вмісту ТБК-реактанти (мкмоль/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Антиоксидантна активність Силімарину встановлена за зменшенням вмісту ТБК-реактивів у 1,5 разу ($p < 0,05$), збільшенням ВГ у 1,4 разу ($p < 0,05$), відновленням активності каталази на 29 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології

За антиоксидантної дією Силімарин у дозі 25 мг/кг вірогідно поступався ЕТЧР у дозі 25 мг/кг.

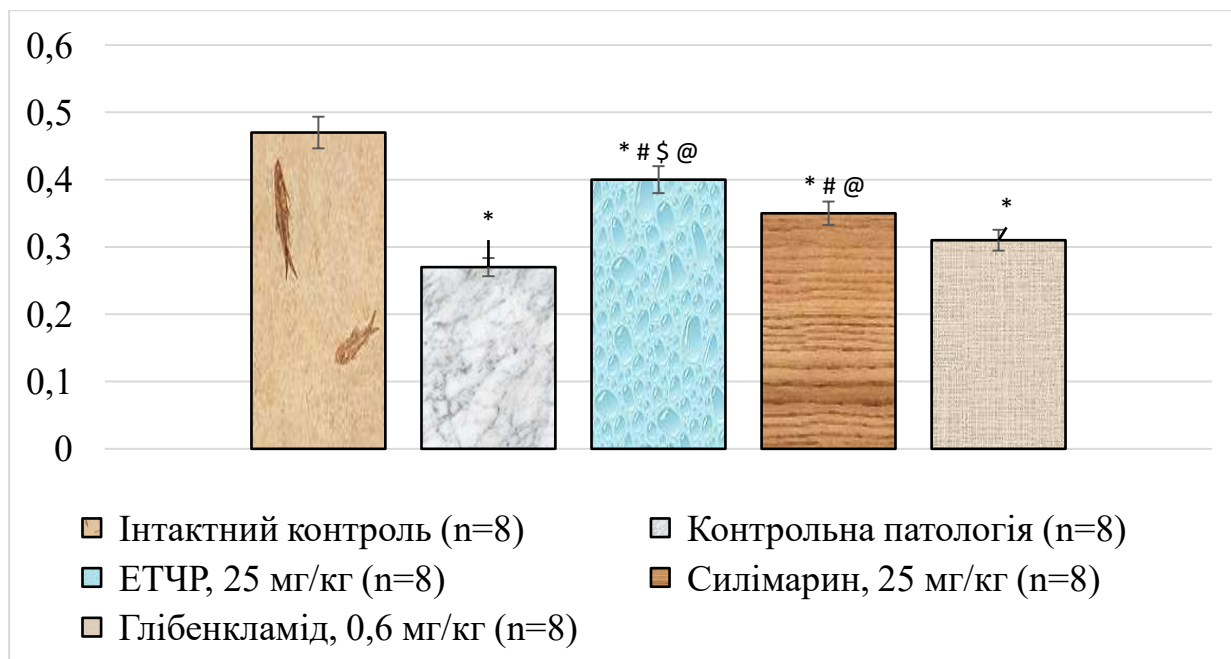


Рис. 5.7. Зміни активності каталази (мкат/л) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету.

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Препарат порівняння Глібенкламід у дозі 0,6 мг/кг продемонстрував тенденцію до нормалізації балансу ПОЛ- АОС, із статистично значущим зниженням ТБК -реактивів у 1,1 рази ($p < 0,05$), але його вплив на антиоксидантну систему був незначний і не досяг статистично значущої різниці із показниками групи контрольної патології.

Таким чином, за умов висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету ЕТЧР продемонстрував здатність нормалізувати клінічні прояви із попередженням патологічного набору маси тіла, відновлював показники

вуглеводного та ліпідного обміну, нормалізував активність АЛТ та лужної фосфатази.

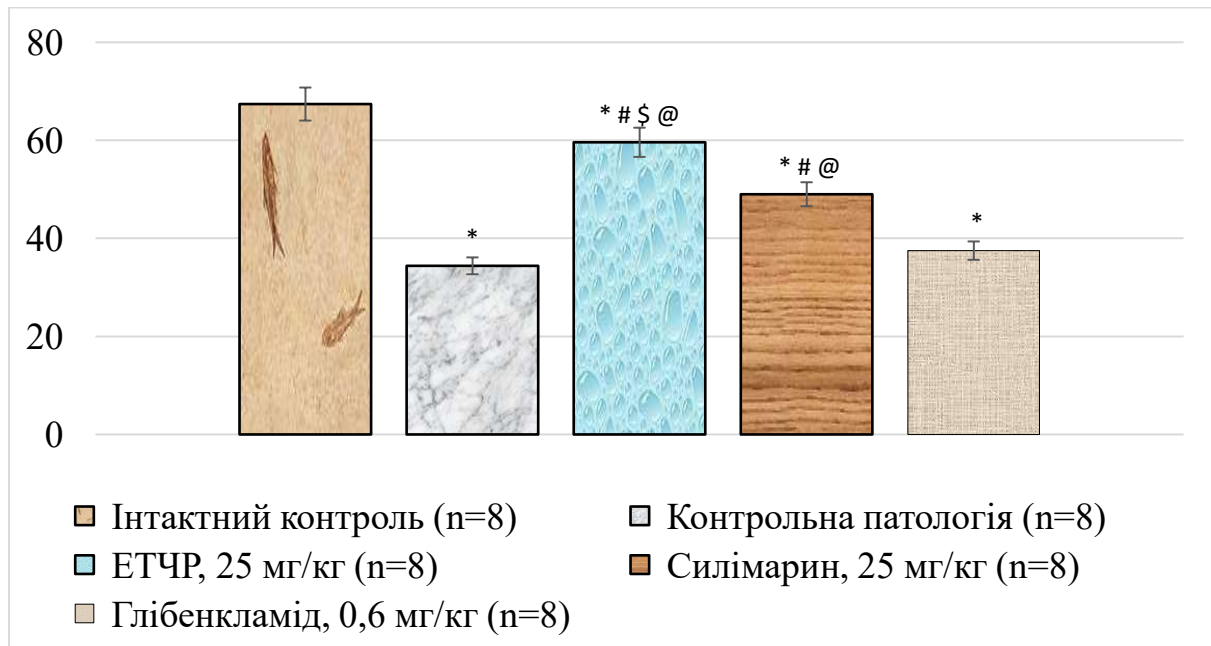


Рис. 5.8. Зміни вмісту ВГ (ум. од.) у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету.

Примітки.

* – Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: $p < 0,001$;

– Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: $p < 0,05$;

\$ – Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: $p < 0,01$;

@ – Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: $p < 0,01$.

Значною перевагою ЕТЧР перед препаратами порівняння Силімарином та Глібенкламідом є потужний вплив на зменшення проявів оксидативного стресу та відновлення показників ферментативної та неферментативної ланки ендogenous антиоксидантного захисту.

5.2 Морфологічна оцінка стану підшлункової залози під впливом екстракту трави *Tagetes patula L* за умов стрептозотоцинового діабету

З метою підтвердження захисного впливу ЕТЧР на підшлункову залозу, що було встановлено за відповідними клінічними та біохімічними показниками, було проведено морфологічне дослідження підшлункової залози.

Як показало світлооптичне дослідження у інтактних щурів екзокринна частина залози подана часточками, розподіленими вузькими сполучнотканинними перетинками. Паренхіму часточок складали кінцеві секреторні відділи залоз (ацинуси) з дуже високою щільністю розташування. Ацинуси складалися з одного шару залозистих клітин, для яких характерно розподіл на дві зони: базальну базофільну гомогенну зону, що містила округле, щільне ядро, та еозинофільну центральну зону, що містила зерна зимогену. Співвідношення зон коливалося у межах 1:1,5 – 1:2. Просвіт ацинусів дуже невеликий. Епітелій протоків звичайний, просвіт іноді поширено. Ендокринний апарат представлено панкреатичним острівцями (ПО) переважно округлої чи овальної форми. Острівці чітко відмежовані від оточуючої екзокринної паренхіми, складалися з сукупності тяжів світлих полігональних клітин. Між тяжами клітин іноді видні поширені синусоїдальні капіляри. Основну масу клітин острівців (центральна частина) складали бета-клітини. По периферії острівця ланцюжком розташовані альфа-клітини (рис. 5.9). Такий зональний розподіл альфа- і бета-клітин є типовим для даного виду тварин і відноситься до «плащового» типу острівців [191].

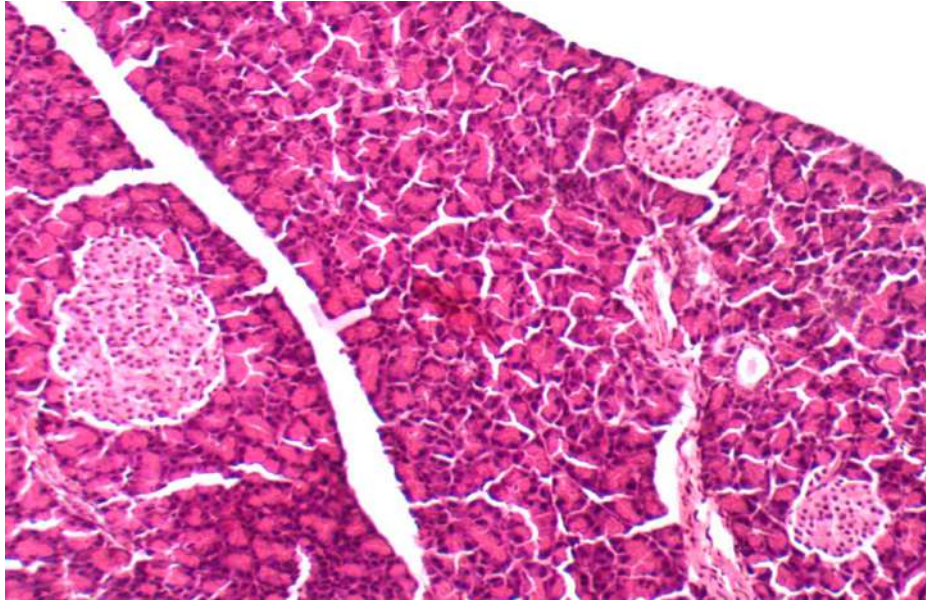


Рис. 5.9. Препарат підшлункової залози інтактного щура. Різні за класом панкреатичні острівці, стан панкреатитів ацинусів і інсуліноцитів не змінено. Гематоксилін-еозин x100.

За результатами морфометрії середня загальна кількість ПО у мікропрепаратах залози щурів групи інтактного контролю становила 26,5. Середній вміст бета-клітин у острівці дорівнювався 75,33, альфа-клітин - 17; ФІ становив 4,45. За чисельністю клітин ПО розподілялися за класами у відсотковому відношенні таким чином: 10,72% – I класу, 15,7% - II класу, 59,1% - III класу, 13,2% - IV класу і 1,25% - V класу (табл. 5.3).

Через два тижня після введення ін'єкції СПЦ та на тлі гіперкалорійної дієти з 1 по 28 день дослідження, у щурів групи контрольної патології виявлено значні зміни у інкреторному апараті підшлункової залози.

В деяких острівцях збільшена чисельність бета-клітин, самі острівці набували стрічко- та зіркоподібну форму. Цитоархітектоніка інкреторних клітин не змінювалася, але вони були більш дрібні (рис. 5.10).

Таблиця 5.3

Морфометричні показники стану інкреторного апарату підшлункової залози щурів з індукованим стрептозотоциновим цукровим діабетом та гіперкалорійною дієтою

Умови досліджу	Загальна кількість ПО у мікро препараті	Кількість бета-клітин у островці	Розподіл ПО за класами, %					Функціональний індекс
			I клас (5-16 клітин)	II клас (17-30 клітин)	III клас (31-60 клітин)	IV клас (61-100 клітин)	V клас (більше 100 клітин)	
Інтактний контроль (n=8)	26,5	75,33	10,72	15,7	59,1	13,2	1,26	4,45
Контрольна патологія (n=8)	12,83	30,33	24,7	26,5	31,08	8,66	8,9	2,16
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	18,33	53,5	17,18	14,29	50,15	3,63	0	3,52
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	14,0	30,5	21,58	23,97	42,26	4,61	7,09	2,19

Примітки: ПО - панкреатичні островці.

В той же час виявлено чимало острівців різного класу більш типової форми з дистрофією (вакуолізація) і некробіотичними змінами бета-клітин, в наслідок чого у деяких випадках спотерігали помітні ділянки спустошення (навіть до майже повної відсутності клітин).

По периферії частини островців видна вогнищева проліферація альфа-клітин і лімфо-гістіоцитарних клітин.

Вогнищево або периострівцево (нечасто) також спостерігали лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Візуально у полі зору мікроскопу превалювали дрібні острівці, які часто були пов'язані з протоками (рис. 5.11).

У екзокринній складовій залозистої тканини виявлені локальні мікрогемодинамічні розлади, у просвіті мікросудин – «монетні стовбики», еритродіapedез, помірна лімфоцитарна інфільтрація міжацинарної строми.

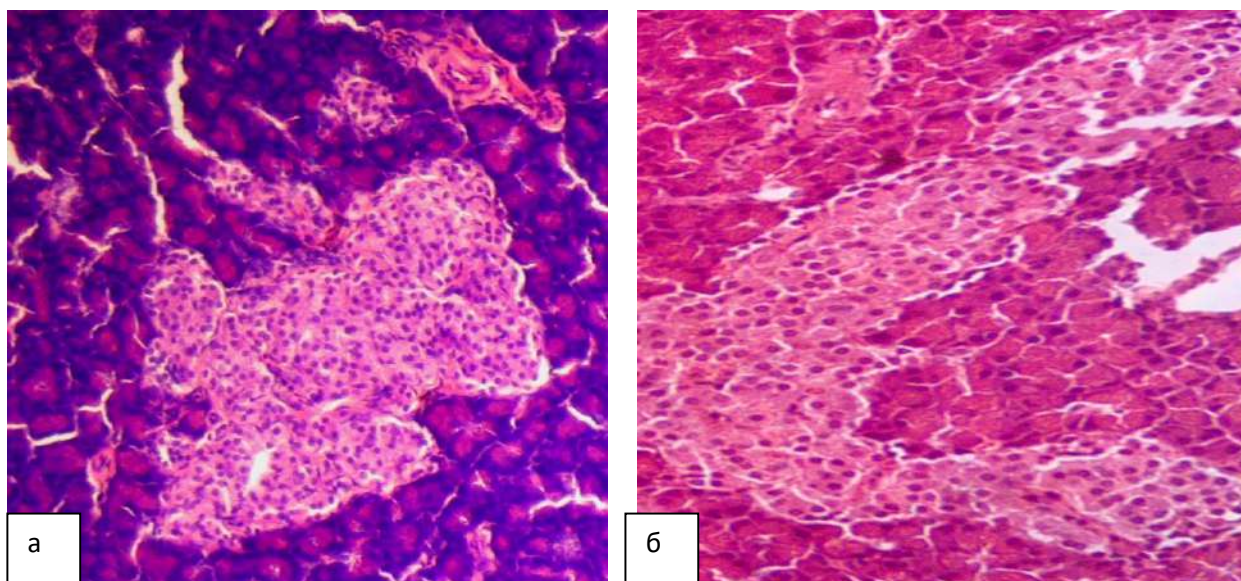


Рис. 5.10. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету. Панкреатичні острівці зіркоподібної (а, x100) та стрічкоподібної (б, x200) форми. Гематоксилін-еозин.

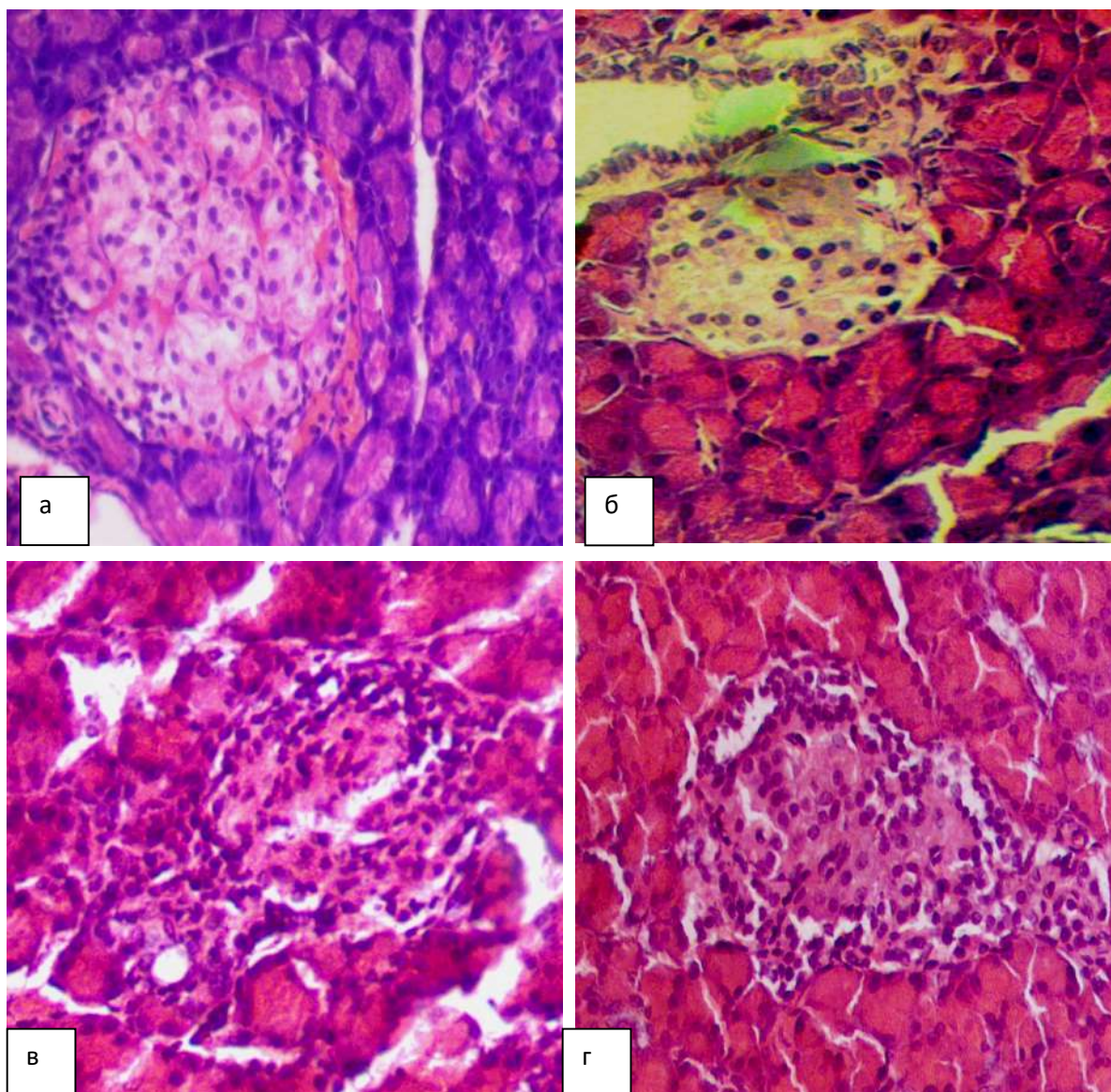


Рис. 5.11. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету: дистрофія (а), некробіотичні зміни частини бета-клітин (б-в), спустошення панкреатичного острівця (б), вогнщева проліферація альфа-клітин і лімфоцитарних клітин по периферії острівця (в), лімфо-гістіоцитарна периострівцева інфільтрація. Гематоксилін-еозин. а, в, г – х250, б – х400.

Вивідні протоки усіх калібрів дещо поширено, достатньо чітко простежена проліферація протокового епітелію (рис. 5.12).

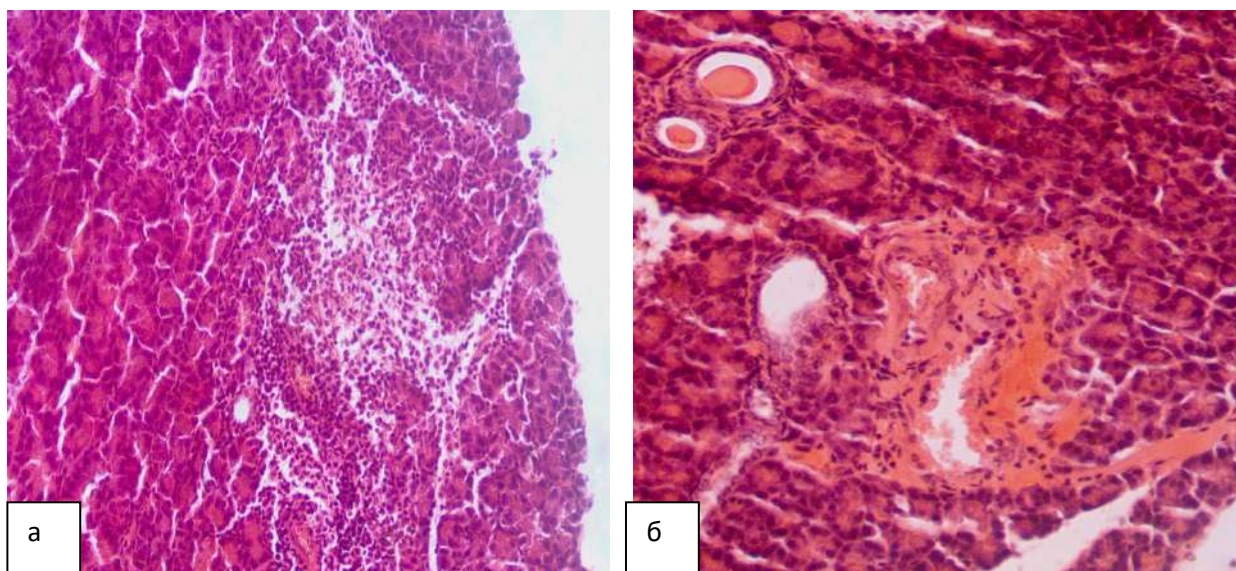


Рис. 5.12. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету: вогнищева лімфоцитарна інфільтрація міжацинарної тканини (а, $\times 100$), локальні мікрогемоциркуляторні розлади, еритродіapedез, розширення просвіту протоків, проліферація протокового епітелію (б, $\times 200$). Гематоксилін-еозин.

Проведений аналіз морфофункціонального стану інкреторного апарату щурів групи контрольної патології показав, що загальна кількість ПО у мікропрепаратах зменшилася у 2 рази. У 2,48 рази зменшилося бета-клітин у острівцях, в той час, як кількість альфа-клітин була на рівні 13,5. Відповідно у 2 рази зменшився функціональний індекс (ФІ). Сукупна чисельність острівців I-II класу збільшилася у 1,9 рази, V класу – у 6 разів, острівців III класу зменшилася у 1,9 рази (таблиця).

Після профілактично-лікувального введення щурам ЕТЧР у дозі 25 мг/кг з 1 по 28 день дослідження відмічено доволі помітний позитивний вплив на стан інкреторного апарату порівняно з діабет-контрольними щурами. Панкреатичних острівців ставало більше. Інсуліноцити у багатьох острівцях візуально були без дистрофічних та деструктивних змін. Зменшено острівців з спустошенням центральних зон, порушенням рівномірності розподілу клітин,

проліферацією лімфо-гістіоцитарних та альфа-клітин по периферії (рис. 5.13). Відсутні були ПО з відверто спотвореною не типовою формою, ознаками інсуліту (запалення острівців). У ацинарній тканині вогнища запалення у міжацинарній тканині обмежені і спостерігалися в поодиноких випадках (рис. 5.14).

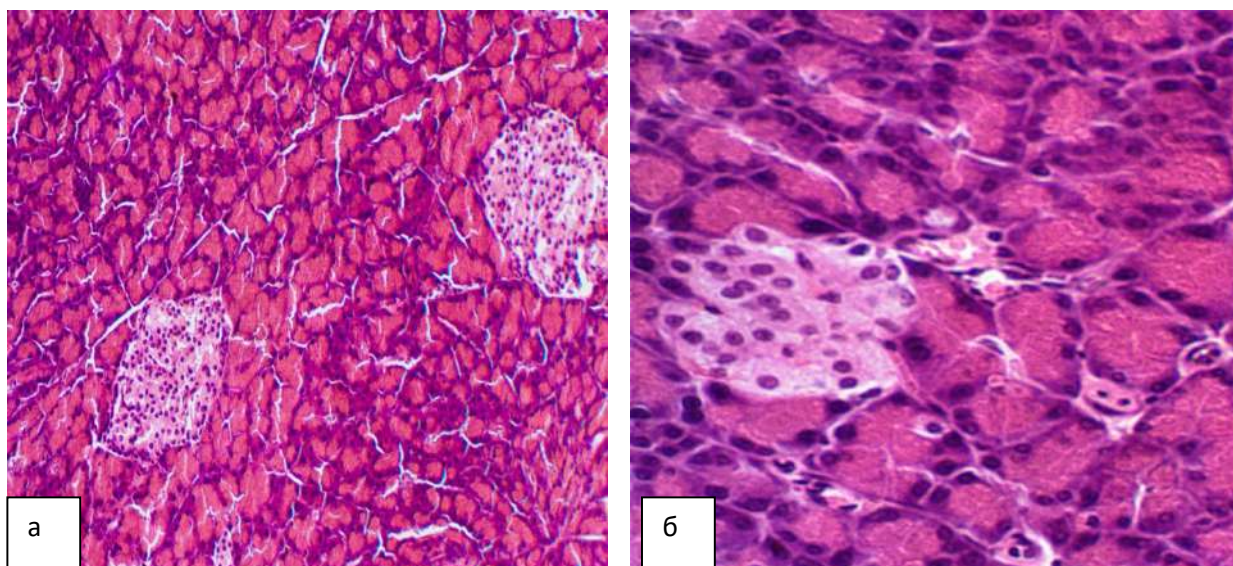


Рис. 5.13. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг: збільшення візуально не пошкоджених панкреатичних острівців (а, $\times 100$), острівець з дистрофічними інсуліноцитами без проліферації альфа-та гістіоцитарних клітин по периферії (б, $\times 400$). Гематоксилін-еозин.

Морфометрично виявлено збільшення порівняно з контрольною патологією як наявності ПО у мікропрепаратах (у 1,43 рази), так і вмісту бета-клітин в них при практично незміненої кількості альфа-клітин (у 1,7 рази). Збільшився ФІ (у 1,6 рази), а також спостерігали певне відновлення відсоткового розподілу острівців за класами (табл. 5.3.).

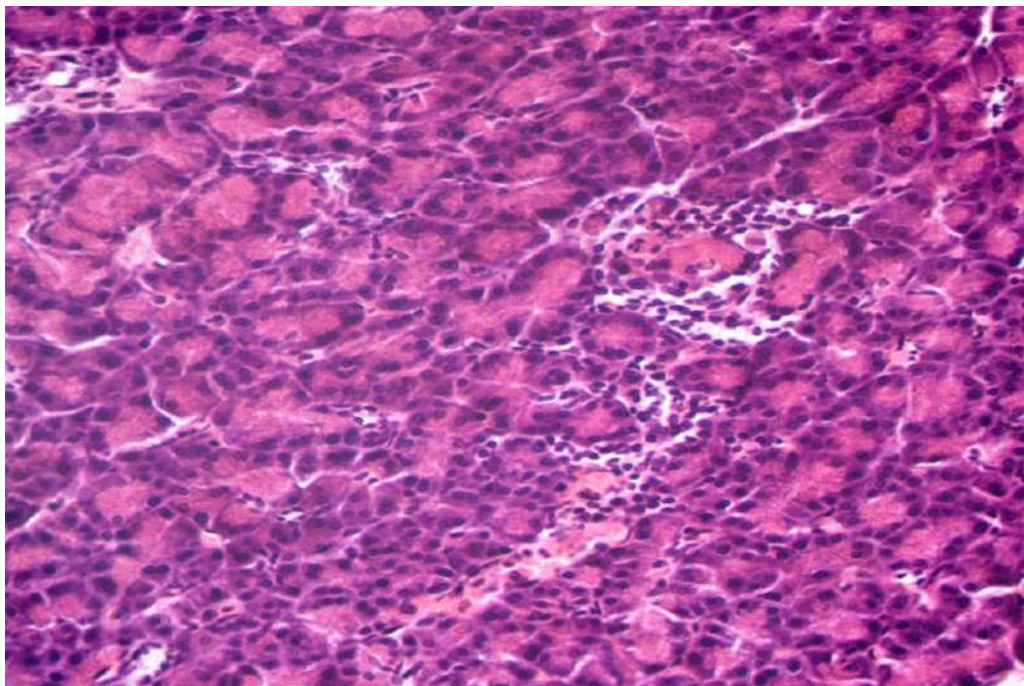


Рис. 5.14. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету. Введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. Виразне зменшення вогнищ запалення у міжацинарній тканині. Гематоксилін-еозин. х 200.

Введення щурам референс-препарату Силімарину у дозі 25 мг/кг маси тіла мало незначний позитивний вплив на стан ПО підшлункової залози.

У більшості острівців видно вакуолізацію бета-клітин, гніздове розрідження у розташуванні їх.

Достатньо острівців з вогнищевою проліферацією альфа-клітин і лімфоцитів у периферійних зонах, зміною типової форми (рис. 5.15).

Мали місце і ознаки інсуліту, і запальної реакції у міжацинарній стромі (рис. 5.16).

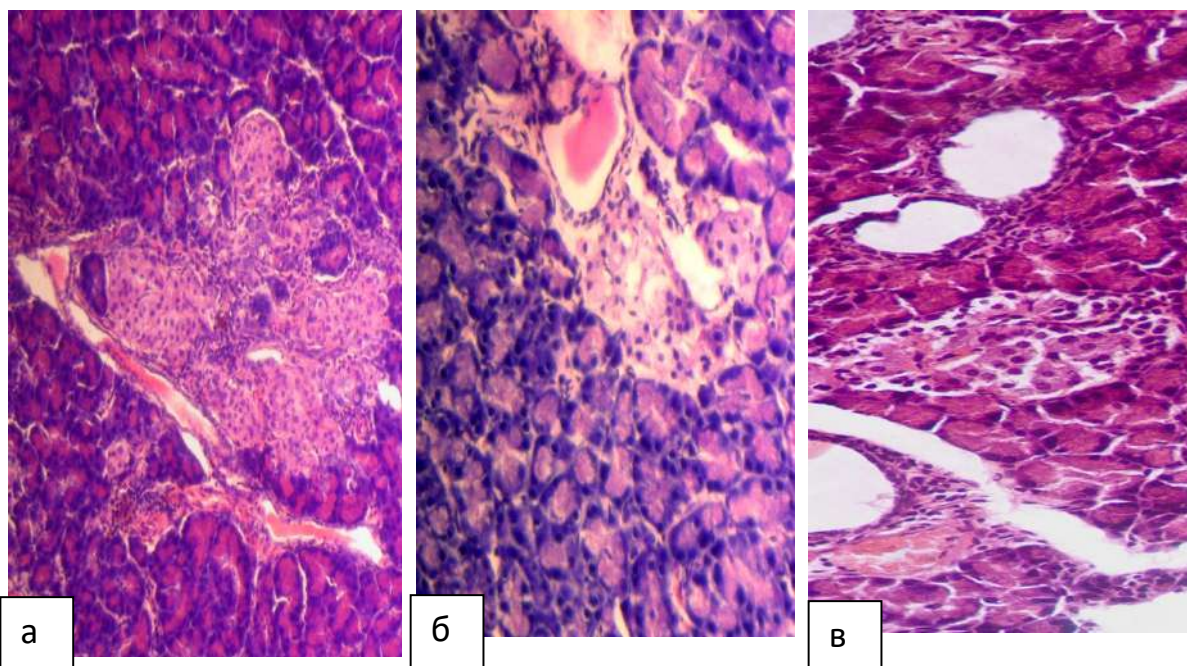


Рис. 5.15. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету. Введення Силімарину у дозі 25 мг/кг: зміна типової форми панкреатичного острівця (а), вакуолізація і деструкція бета-клітин (б), проліферація лімфоцитарних клітин по периферії острівця (в). Гематоксилін-еозин. х 200.

Введення щурам з індукованим стрептозотоциновим цукровим діабетом на тлі висококалорійної дієти Силімарину майже не вплинуло і на морфометричні показники інкреторного апарату.

Середня чисельність ПО у мікропрепараті збільшилася лише на 9% порівняно з контрольною патологією. Відсоткова частка ПО I- II класу та V класу не змінилася, але у 1,36 рази збільшилася частка острівців III класу. ФІ був на рівні групи контрольної патології (табл. 5.3).

Отже, підсумовуючи отриманий фактичний матеріал, можна зробити наступні узагальнення: висококалорійна дієта та одноразове внутрішньоочеревинне введення щурам стрептозотину дозою 55 мг/кг призводить через 2 тижня до структурно-функціональних змін в інкреторному апараті тварин, а саме: зменшенню чисельності панкреатичних острівців, їх

деформації, зменшенню вмісту інсуліноцитів, появи в них зон некрозу, ознак запалення – інсуліту.

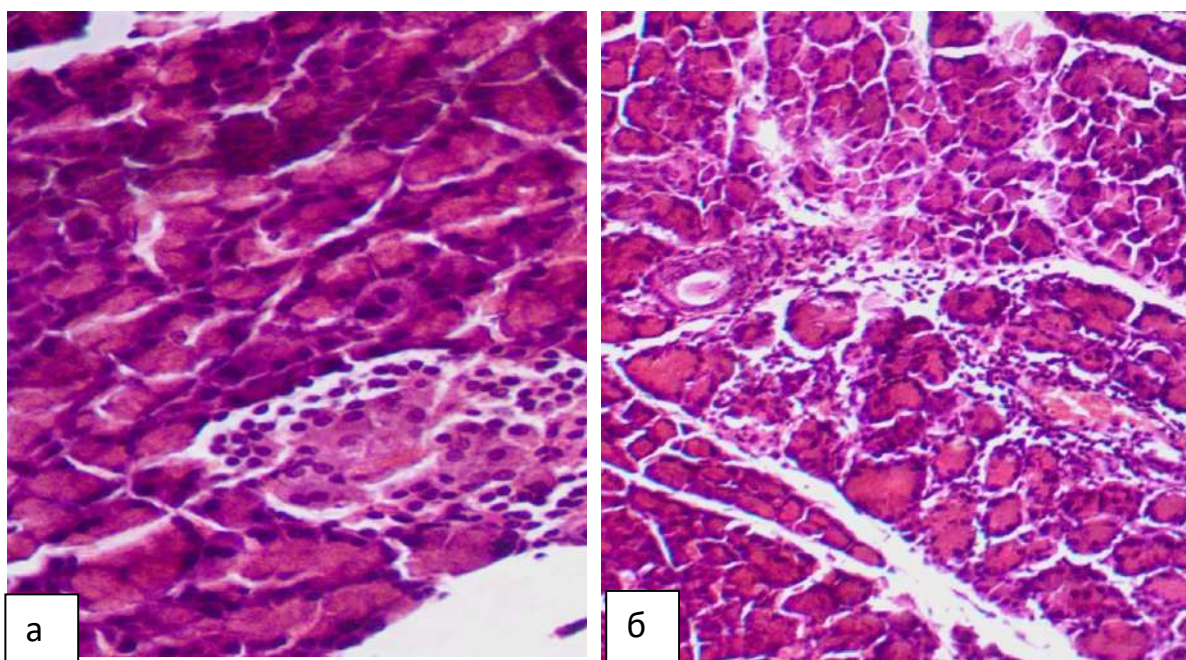


Рис. 5.16. Препарат підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету. Введення Силімарину у дозі 25 мг/кг: периострівцева (а, x200) та міжацинарна запальна реакція (б, x100). Гематоксилін-еозин.

Візуалізували різні стадії морфологічних ознак пригніченості інсулярного апарату підшлункової залози. Це підвищення чисельності ПО I - II класу та зменшення частки острівців III класу. Можна припустити, що при цьому сумарна кількість бета-клітин у острівцевому апараті знижується, а ті, що залишилися, не в змозі забезпечити потребу організму у інсуліні, тому частина бета-клітин працює у посиленому режимі. Морфологічно це проявляється у їх гіпертрофії, дистрофії.

Через деякий час настає виснаження таких бета-клітин і, згодом, – їх загибель, що призводить до різної виразності спустошеності інсуліноцитів у панкреатичному острівці. Поява надвеликих отрівців нетипової форми, на наш

погляд, також має компенсаторний характер, є намаганням органу якось підвищити/відновити знижену у результаті подібної пригніченості сумарну кількість «працюючих» бета-клітин, що корелює із встановленим раніше компенсаторним підвищенням інсуліну (рис. 5.3).

Надані вище морфологічні ознаки є характерними для картини цукрового діабету, індукованого стрептозотоцином [192].

Досліджуваний екстракт чорнобривців у дозі 25 мг/кг перешкоджає розвитку структурних змін в острівцевому апараті щурів, підвищує стійкість інсуліноцитів до пошкоджуючої дії діабетогенного агенту стрептозоточину. Морфологічно це проявляється у зменшенні деструктивно-дистрофічно змінених та збільшенні функціонально повноцінних інсуліноцитів, і, як наслідок, відновленні (в тому чи іншому ступеню) нормального розподілу панкреатичних острівців за класам. Крім того, досліджений екстракт проявляє протизапальну дію, виразно знижуючи ознаки інсуліту та запальної реакції у міжацинарній тканині.

Референс-препарат Силімарин в застосованій дозі не оказував помітного впливу на морфологічний стан ендокринного апарату щурів з індукованим стрептозотоциновим цукровим діабетом.

Резюме до розділу 5

1 Стрептозотоциновий діабет на тлі гіперкалорійної дієти характеризувався значним порушенням метаболічних процесів, що встановлено за збільшенням маси тіла тварин у 3,0-3,4 рази ($p < 0,001$), дисбалансом вуглеводного та ліпідного обмінів із вірогідним збільшенням у крові рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, компенсаторним підвищеннями інсуліну, зростанням рівня тригліцеридів і холестеролу у тварин групи контрольної патології. За умов експериментального ЦД встановлено підвищення активності АЛТ та лужної фосфатази, що свідчить про включення

у патологічний процес печінки, а також значний дисбаланс у системі ПОЛ - АОС у бік активації процесів перекисного окислення.

2 Лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг нормалізувало за умов стрептозотоциновий діабет та гіперкалорійної дієти нормалізувало приріст маси тіла тварин у межах фізіологічної норми, що пов'язано із позитивним впливом екстракту на показники вуглеводного та ліпідного обміну. ЕТЧР зменшувало гіперглікемію натще у 1,2 рази ($p < 0,05$), рівень глікованого гемоглобіну у 1,1 рази ($p < 0,05$) та знижувало компенсаторно підвищений інсулін у 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Встановлено вірогідне зменшення вмісту тригліцеридів у 1,2 рази ($p < 0,01$), холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,01$) за умов введення досліджуваного екстракту. Значною перевагою ЕТЧР є потужна антиоксидантна дія із вірогідним зменшенням ТБК -реактивів у 2,6 рази ($p < 0,05$), підвищенням вмісту ВГ у 1,7 рази ($p < 0,05$), активності каталази у 1,5 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, що корелює із нормалізацією активностей АЛТ та лужної фосфатази. За антиоксидантною, антицитолітичною дією ЕТЧР достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння Силімарину та Глібенкламід.

3 За даними морфологічних досліджень ЕТЧР у дозі 25 мг/кг перешкоджає розвитку структурних змін в острівцевому апараті підшлункової залози щурів, підвищує стійкість інсуліноцитів до пошкоджуючої дії діабетогенного агента стрептозотину. Морфологічно це проявляється у зменшенні деструктивно-дистрофічно змінених та збільшенні функціонально повноцінних інсуліноцитів, і, як наслідок, відновленні (в тому чи іншому ступеню) нормального розподілу панкреатичних острівців за класам. Крім того, досліджений екстракт проявляє протизапальну дію, виразно знижуючи ознаки інсуліту та запальної реакції у міжацинарній тканині. За органопротекторним впливом на підшлункову залозу ЕТЧР перевищує ефективність препарату порівняння Силімарину.

Результати досліджень, отриманих в цьому розділі, наведено в таких публікаціях:

1. Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Halevych, H. B. (2025). Effect of *Tagetes patula* L. extract on liver and pancreas histostructure in models of ethanol-paracetamol hepatitis and streptozotocin diabetes in rats // Одеський медичний журнал, №5(196). С.83-89. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-14> [239].
2. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971> [246].
3. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338> [254].
4. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вивчення впливу екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі стрептозотоцинового діабету // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю (Харків, 29–30 жовт. 2024 р.). – Харків, 2024. – С. 278–279 [258].
5. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Гістологічне дослідження підшлункової залози за умов фармакокорекції експериментального цукрового діабету екстрактом трави *Tagetes patula* L. // Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Одеса, 9–12 квіт. 2024 р.). – Одеса, 2024. – С. 263–265 [255].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи сучасні міжнародні дослідження із фармаконагляду [194-197] встановлено, що небажані реакції на лікарські засоби (НРЛЗ) із розвитком медикаментозних ушкоджень органів, є значною проблемою сучасної медицини. При цьому летальний ісход реєструють у 1-3% клінічних випадків НРЛЗ. Так, у базі даних Vigibase ВООЗ (глобальна база даних безпеки лікарських засобів і вакцин, що підтримує ВООЗ через Упсальський центр моніторингу (УМС), вказано, що медикаментозні ураження є вагомою причиною госпіталізації та летальних наслідків, згідно з даними FDA (США) лише за рік фіксують понад 1,25 млн важких НРЛЗ, з яких більшу 175 тисяч завершаються летально [198,199].

У країнах Європи подібним чином фіксують десятки тисяч смертей на рік, асоційованих з НРЛЗ. Таким чином, сукупний вплив медикаментозних уражень на здоров'я населення всього світу є колосальним, зіставним з основними інфекційними захворюваннями [200].

Крім вікових і клінічних груп, високим фактором ризику розвитку медикаментозного ураження є коморбідні пацієнти (наявність більше 3 діагнозів у пацієнта одночасно). Коморбідність тісно пов'язана з поліфармацією: пацієнти з 5 і більше діагнозами приймають у середньому від 7 до 20 лікарських препаратів одночасно [41]. Кумулятивний ризик медикаментозно-індукованих уражень зростає не тільки внаслідок дії окремих препаратів, але й через їхню фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію, що формує явніше поліпрагмазії та «ефект лікарського коктейлю». Поліпрагмазія особливо критична у результаті мультиморбідності, де комплексна фармакотерапія може спричинити взаємопосилюючі побічні ефекти. Так, у хворих на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет та остеоартрит, які одночасно приймають антигіпертензивні засоби,

гіпоглікемічні препарати та НПЗЗ, ризик розвитку ортостатичної гіпотензії, гіпоглікемії та медикаментозної гастропатії суттєво підвищує показники при монотерапії. Коморбідні стани, зокрема ниркова та серцева недостатність, додатково знижують поріг токсичності лікарських засобів через порушення їх біотрансформації, екскреції або змінюють рецепторну чутливості. Таким чином, збільшення кількості супутніх захворювань та призначених медикаментів підвищує ризики розвитку медикаментозних ушкоджень та вимагає остаточної оцінки доцільності кожного фармакологічного втручання, індивідуалізації дозування та регулярного моніторингу безпеки фармакотерапії [201-203].

Токсичний ефект ЛЗ може реалізуватися як через фармакокінетичні механізми (надмірне накопичення препарату в результаті порушення метаболізму або виведення), так і через фармакодинамічні особливості (патологічна взаємодія з рецепторами, ферментами або іонними помпами). Часто ці механізми з'єднуються, що значно ускладнює прогнозування токсичних реакцій. Наприклад, при ідіосинкратичних медикаментозних гепатитах реактивний метаболіт лікарської речовини може утворювати ковалентні зв'язки з білками гепатоцитів (фармакокінетичний фактор), одночасно активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи апоптозу та некрозу (фармакодинамічний фактор). Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із порушеннями функцій печінки, а також особам із генетично детермінованими змінами ферментативної системи цитохромів, оскільки у них значно звужується терапевтичне вікно, та збільшується ризик розвитку медикаментозних уражень [33,204].

Згідно з узагальненими даними фармаконаглядкових систем західних країн, понад 50% ідіосинкратичних випадків DILI асоційовані з протимікробними агентами, серед яких провідну позицію стабільно займає комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою. Остання, в силу своєї поширеної клінічної застосовності, нині розглядається як одна з найчастіших

причин DILI у світовій практиці. Другу позицію надмірного ризику розвитку DILI займають НПЗЗ [9,10].

Серед інших фармакологічних агентів із підтвердженим гепатотоксичним потенціалом виділяються протитуберкульозні препарати (ізоніазид, рифампіцин), протисудомні засоби (зокрема фенітоїн), цитотоксичні препарати, що застосовуються в онкології (метотрексат, циклофосфамід, стрептозотоцин), а також новітні засоби імунотерапії [40,205]. Водночас, зростаючу клінічну настороженість викликає безконтрольне споживання рослинних та нутрицевтичних засобів, включаючи біологічно активні добавки, які також здатні індукувати гепатопатію через наявність гепатотоксичних компонентів природного походження або неідентифікованих домішок [40].

Узагальнений нами аналіз вищенаведених доступних даних щодо типу гепатотоксичності різних ЛЗ та їх механізм розвитку DILI, наведено у табл. 6.1.

Клінічна картина медикаментозної гепатотоксичності охоплює широкий спектр проявів — від безсимптомного підвищення рівня трансаміназ до розвитку печінкової недостатності. За даними Allison R. (2023) [67] виділяють три основні фенотипи DILI, на основі змін активності АЛТ та ЛФ, що розраховують по формулі:

$$R = (\text{АЛТ}/\text{ВМН}) / (\text{ЛФ}/\text{ВМН}),$$

де ВМН – верхня межа норми.

На основі проведеного розрахунку, виділяють такі фенотипи DILI: гепатоцелюлярний ($R \geq 5$), холестатичний ($R \leq 2$) та змішаний ($2 < R < 5$).

Гепатоцелюлярні форми, притаманні ураженням, індукованим ізоніазидом або ацетамінофеном, постійно асоціюються з гіршим прогнозом — особливо за наявності жовтяниці (летальність досягає 10%). Натомість, розвиток холестатичних реакцій, наприклад, на амоксицилін/клавуланат або гормональні препарати, частіше мають доброякісний перебіг, хоча здатні

трансформуватися в затяжні форми із розвитком фіброзу печінки або синдромом тривалого холестазу.

Таблиця 6.1.

**Механізми розвитку медикаментозних уражень печінки встановлені для
ЛЗ різних фармакологічних груп**

Фармакологічна група/ лікарський засіб	Тип гепатотоксичності	Механізм ушкодження
Анальгетики/ Ацетамінофен (парацетамол)	Пряма, дозозалежна	Утворення реактивного метаболіту (NAPQI), виснаження глутатіону, мітохондріальна дисфункція, некроз гепатоцитів
Антибактеріальні засоби/ Амоксицилін/клавулана т	Імунний, ідіосинкратичний	Гаптенізація білків, активація Т-клітин, запальний каскад
Протитуберкульозні засоби / Ізоніазид	Імунний, ідіосинкратичний	Активація адаптивного імунітету, апоптоз гепатоцитів
Протисудомні препарати/ Вальпроєва кислота	Пряма гепатотоксична	Порушення β -окислення жирних кислот, мікроезичулярний стеатоз
Хіміотерапевтичні засоби/ Метотрексат	Кумулятивна, хронічна	Інгібування ДНК-синтезу, фіброз печінки

За даними Hosack T. (2023) та інших авторів [40,64] діагностика DILI обґрунтовується на виключенні інших етіологічних чинників гепатиту (вірусних, аутоімунних, метаболічних, обструктивних) та встановленої чіткої часової асоціації з прийомом наявних гепатотоксичних препаратів. Важливим є ретельний медикаментозний анамнез за останні 90 днів, що включає

рецептурні засоби, безрецептурні препарати, рослинні та дієтичні добавки. Стандартна панель діагностики включає серологічні маркери гепатитів А, В, С; аутоантитіла (ANA, SMA, LKM); визначення церулоплазміну, феритину, α 1-антитрипсину тощо. Візуалізаційні методи, як-от ультразвукова діагностика або КТ, необхідні для виключення механічної обструкції жовчних шляхів. Біопсія виконується в складних або хворих випадках для морфологічної верифікації, що дозволяє відрізнити різні гістологічні патерни — від масивного некрозу до гранульоматозного ефекту чи холестатичних змін.

У зв'язку з відсутністю специфічних біомаркерів DILI, в клінічній практиці використовується шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), що дозволяє кілька оцінити ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між гепатопатією та медикаментозним фактором, інтегруючи часові характеристики, виключаючи альтернативну етіологію, попередню документацію токсичності тощо. У випадку фульмінантного перебігу застосовуються клінічні шкали для оцінки тяжкості, зокрема критерії Королівського коледжу (Критерії King's College), хоча їх прогностична точність щодо ідіосинкратичних реакцій залишається обмеженою. У сучасних дослідженнях приділяється увага пошуку нових прогностичних маркерів тяжкості медикаментозного ураження захворювання, зокрема мікроРНК-122 та фрагментів мітохондріальної ДНК у циркуляції, здатних сигналізувати про глибину цитолізу та ризик гострої патологічної недостатності раніше за класичними клініко-біохімічними параметрами. Водночас, прогресує розуміння ролі оксидативного стресу та дисфункції мітохондрій у механізмах медикаментозного ураження гепатоцитів — саме ці механізми виникають як гостра цитотоксичність, так і подальшу активацію фіброгенезу та запального каскаду. У цьому контексті доцільним є звернення до інтегральної схеми, яка ілюструє роль окислювального стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку гепатоцелюлярної загибелі, імунозапалення та прогресування до фіброзу [9,10,206].

Основною патогенетичною ланкою медикаментозного ушкодження печінки внаслідок застосування ЛЗ є розвиток некерованого оксидативного стресу. Оксидативний стрес викликає надмірне навантаження клітин кальцієм, що ініціює подальше накопичення АФК. Форми кисню пошкоджують мітохондріальну ДНК, змінюють функції білка, обмежують дихання мітохондрій, що призводить до зниження рівня АТФ і активує перехідні пори мітохондріальної проникності. Це збільшує проникність і можливий розрив мітохондріальної мембрани та призводить до серозних порушень функціональної активності органа.

Значні функціональні порушення від застосування ЛЗ також зафіксовані для підшлункової залози. У мета-аналізі Wolfe D. із співавт (2020) [13] доведено, що медикаментозний панкреатит, може бути індукований 213 ЛЗ, які належать до різних фармакологічних груп, при цьому сорок п'ять препаратів (21%) були класифіковані автограми, як такі, що мають найвищий рівень доказів щодо їх зв'язку з гострим медикаментозним панкреатитом. Патогенез медикаментозного панкреатиту, аналогічно DILI, пов'язаний із некерованим оксидативним стресом та мітохондріальною дисфункцією.

Таким чином, можна резюмувати, що ЛЗ, попри їхню здатність пролонгувати життя та змінювати перебіг тяжких патологій, водночас становлять суттєву загрозу для цільових та нецільових органів унаслідок потенційної токсичної дії. Серед найчастіших фенотипів ятрогенних уражень домінують гепатотоксичність, панкреатотоксичність, а також є дані щодо нефротоксичності та нейротоксичності [207].

Медикаментозні ураження можуть реалізовуватися як прямим цитотоксичним впливом із активацією апоптозу, некроптозу, мітохондріальної дисфункції, утворенням реактивних форм кисню, так і шляхом імунно-опосередкованих реакцій гіперчутливості з активацією Т-клітин, утворенням імунних комплексів або гаптенізацією білкових структур органа-мішені.

Аналізуючи сучасні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) за запитами: «медикаментозні ураження», « терапія медикаментозних уражень», «лікування DILI», «лікування медикаментозного панкреатиту», було встановлено, що із обмеженого переліку ЛЗ для фармакокорекції зазначених патологій, найчастіше застосовують гепатопротектори [72], їх основні фармакологічні характеристики та наявність на кожен ефект доказової бази наведено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

**Клініко-фармакологічні характеристики гепатопротекторів з позиції
доказової медицини**

<i>Гепато-протектор</i>	<i>Механізм дії</i>	<i>Докази ефективності</i>	<i>Недоліки</i>
Есенціальні фосфоліпіди (фосфатидилхолін)	Вбудовуються в мембрани гепатоцитів, відновлюють їх цілісність; антиоксидантний ефект	↓ АЛТ, АСТ при жировій хворобі печінки (деякі дослідження); покращення суб'єктивного самопочуття. Неоднозначні результати РКД, щодо гепатитів	Вимагають тривалого прийому;
Силімарин (флаволігнани розторопші)	Антиоксидант, стабілізує мембрани, стимулює регенерацію печінки	↓ Трансамінази при хронічних гепатитах; використовується як стандарт при отруєнні блідою поганкою Наявні якісні РКД щодо терапії DILI	Обмежена доказова база щодо поліпшення виживання або фіброзу; низька біодоступність пероральних форм
Гліциризинова кислота (екстракт солодки)	Протизапальний (інгібує NF-κB), мембранопротектор, антиоксидант;	когортні дослідження : ↓ трансаміназ при вірусних і токсичних гепатитах.	Може спричиняти гіпертензію, набряки

<i>Гепато-протектор</i>	<i>Механізм дії</i>	<i>Докази ефективності</i>	<i>Недоліки</i>
	стимулює синтез інтерферонів	Відсутність РКД	
Адеметіонін (S-аденозил-метіонін)	Донатор метильних груп, підвищує рівень глутатіону; антихолестатичний ефект	↓ Білірубін, ЛФ, ЖГТ при холестатичних гепатитах; покращення психічного стану при гепатоенцефалопатії Відсутність РКД, обмежені клінічні дослідження «випадок-спостереження»	Висока ціна; оптимально внутрішньовенно
Орнітину аспартат	Детоксикація аміаку (стимулює синтез сечовини і глутаміну)	↓ Рівень аміаку, покращення ступеня енцефалопатії при печінковій недостатності Відсутність РКД, обмежені клінічні дослідження «випадок-спостереження»	Не впливає прямо на ушкодження гепатоцитів; дорогий
Урсодезоксихолева кислота (УДХК)	Холеретик, мембрано-протектор в жовчних протоках; витісняє токсичні жовчні кислоти	↓ Холестаза (свербіж, білірубін) при лікарських гепатитах з холестазом; профілактика холестазу Наявні РКД щодо холестазу	Ефективна тільки при холестатичних компонентах; не допоможе при чисто цитолітичному гепатиті
Антраль (три-[N-(2,6-диметилфеніл)анілід]титан)	Антиоксидант, імуносупресивні властивості (зменшення продукції прозапальних цитокінів)	Дослідження в Україні: ↓ АЛТ, АСТ, білірубін при вірусних і токсичних гепатитах; покращення самопочуття Відсутність РКД, обмежені клінічні дослідження «випадок-	Мало даних поза Україною; механізм не до кінця з'ясований

<i>Гепато-протектор</i>	<i>Механізм дії</i>	<i>Докази ефективності</i>	<i>Недоліки</i>
		спостереження»	
Тіоктова кислота (α-ліпоєва кислота)	Антиоксидант, кофактор енергообміну в мітохондріях	При отруєнні грибами – зменшення ушкодження печінки (історично застосовувалась); при алкогольній хворобі – суперечливі дані Відсутність РКД, обмежені клінічні дослідження «випадок-спостереження»	Можливі алергічні реакції; користь не доведена великими дослідженнями

Резюмуючі дані табл.6.2., можна зробити висновок, що єдиний гепатопротектор на сьогоднішній день, який має підтверджену ефективність у лікуванні медикаментозних уражень, в першу чергу DILI є Силімарин.

Перспективним об'єктом для корекції медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози, на нашу думку може трава Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*). Під керівництвом проф. Марчишин С. М. (Тернопільський державний медичний університет, Україна), було розроблено та стандартизовано сухий екстракт трави Чорнобривців розлогих (ЕТЧР), який містить 8,68 % дубільних речовин, 7,45% флавоноїдів та 5,07 % гідроксикоричних кислот [208].

Скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози ЕТЧР було проведено на моделі гострого парацетамолового гепатиту, у патогенезі якого провідну роль відіграє некерований оксидативний стрес, внаслідок якого відбувається деструкція гепатоцитів. Вищезазначений аспект патогенезу є першочерговим для DILI [11,209].

Аналізуючи інтегральний показник стану печінки – ВКП, було встановлено дозозалежність гепатопротекторної дії ЕТЧР. Максимальну

ефективність, за здатністю нормалізувати ВКП за умов гострого парацетамолового гепатиту встановлено, для ЕТЧР у дозі 25 мг/кг, так зменшення дози до 5 мг/кг корелює із зниженням дії у 1,34 рази ($p < 0,001$) тоді як підвищення дози до 50 мг/кг також демонструє зниження ефективності у 1,27 рази ($p < 0,001$).

Що стосується препарату порівняння Силімарину, ЕТЧР у дозі 25 мг/кг вірогідно перевищує спроможність препарату порівняння нормалізувати ВКП на 7 % ($p < 0,01$).

Важливою характеристикою лікарського, засобу, який можна розглядати як перспективний органопротектор при медикаментозних ушкодженнях органів, є наявність потужної антиоксидантної дії, яка є основою стабілізації мембран та відновлення функціональної активності органів. Саме тому на етапі скринінгових досліджень з пошуку ефективної дози ЕТЧР, вивчали здатність екстракту зменшувати показники оксидативного стресу (за вмістом ТБК-реактивів) та відновлювати функціонал ендогенної неферментативної антиоксидантної системи (за зміною пула ВГ).

Встановлено, що найбільшу антиоксидантну дію ЕТЧР чинить у дозі 25 мг/кг яка на 77- 156 % вірогідно перевищує фармакологічний вплив на ПОЛ-АОС дозування екстракту у дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг.

Слід відзначити, що ЕТЧР у дозі 25 мг/кг статистично значуще перевищує антиоксидантну дію Силімарина, так, досліджуваний екстракт зменшує вміст проміжних продуктів окислення ліпідів у 1,3 рази ($p < 0,05$) більше за препарат порівняння у сироватці крові, у 1,4 рази ($p < 0,05$) у гомогенаті печінки. Також встановлена вірогідно вища здатність ЕТЧР у дозі 25 мг/кг у порівнянні із Силімарином збільшувати пул ВГ на 22% ($p < 0,05$) у сироватці крові та на 11% ($p < 0,05$) у гомогенаті печінки [210].

Антиоксидантна дія Силімарину, як відомо за даними наукових досліджень [211-214] реалізується за рахунок скавендж (scavenge) ефекту, а також внаслідок активації ендогенної антиоксидантної системи, яку чинить

основна діюча речовина Силімарину - силібінін (поліфенольний флавоноїд розторопші плямистої (*Silybum marianum*). За даними Wang Y. із співавт. (2025) [215] саме антиоксидантна активність флаволігнану силібініну, є основою гепатопротекторної дії, із здатністю стабілізувати мембрани гепатоцитів, стимулювати синтез білку та клінічно знижувати АЛТ, АСТ при гепатитах.

Потужна антиоксидантна дія ЕТЧР обумовлена, на наш погляд, аддитивним синергізмом різних груп БАР (дубільні речовини, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти), що входять до складу стандартизованого екстракту.

За даними сучасних наукових публікацій антиоксидантна дія доведена для кожного класу БАР *Tagetes patula* L, але більшість авторів віддають перевагу у реалізації антиоксидантної активності групі поліфенольних сполук [145,216-221].

До поліфенолів *Tagetes patula* L., вищезазначені автори відносять насамперед флавоноїди (кверцетагетин, патулетин, апігенін, рутін, гіперозид, ізокверцетин, кверцетин, лютеолін, лютеїн, зеаксантин), які проявляють виражену здатність до нейтралізації реактивних форм кисню (ROS) та інгібування прооксидантних ферментів. Дослідження *in vitro* з використанням радикал-залежного методу DPPH довели, що етанольний екстракт суцвіть чорнобривців розлогих демонструє потужну радикалзахоплюючу активність (scavenge-ефект), яка в певних концентраціях є порівнянною з референтними антиоксидантами, зокрема аскорбіною кислотою. Крім безпосереднього усунення агресивних вільних радикалів, досліджуваний екстракт впливає на сигнальні шляхи, що регулюють процеси запалення, які також активовані за умов системного оксидативного стресу. Зокрема, експерименти за участю ензиматичних тест-систем продемонстрували, що *Tagetes patula* L здатна значно інгібувати активність 5-ліпоксигенази – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, відповідального за синтез прозапальних лейкотрієнів, таких як LTB₄. Останні є важливими медіаторами інфільтрації

нейтрофілів та прогресування тканинного ушкодження при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки (DILI) та підшлункової залози (DIP). Таким чином, блокада синтезу лейкотрієнів на ранньому етапі запального каскаду потенційно дозволяє обмежити пошкодження паренхіми та зменшити вираженість цитокінового профілю запалення та нормалізувати процеси ПОЛ. У поєднанні з антиоксидантним ефектом, протизапальні властивості екстракту чорнобривців створюють патофізіологічне підґрунтя для її застосування як мультифункціонального фітотерапевтичного засобу при патологіях із вираженим оксидативним та прозапальним компонентом, насамперед ураженнях печінки та підшлункової залози медикаментозного генезу.

Антиоксидантна дія також встановлена для гідроксикоричних кислот (кумарова кислота, ферулова кислота, хлорогенова кислота, розмаринова кислота) екстрактів чорнобривців. Найбільш досліджений антиоксидантний ефект для ферулової кислоти, яка характеризується scavenge-ефектом та здатністю відновлювати ендogenous потенціал АОС, причому як ферментативної ланки із збільшенням активності СОД, каталази так і неферментативної ланки із зростанням пулу ВГ [222-226].

Дубільні речовини екстракту чорнобривців, з яких визначено в першу чергу елагову кислоту та інші елаготаніни, галову кислоту [227,228] які також є потужними природними антиоксидантами, що мають здатність захищати клітини від пошкоджень, спричинених некорованими процесами ПОЛ, нейтралізувати ROS та підвищувати ефективність АОС [229].

Резюмуючі вищенаведене, антиоксидантна дія ЕТЧР є результатом аддитивного синергізму комплексу БАР, що входять до складу екстракту, а саме:

1. флавоноїдів (кверцетагетин, патулетин, апігенін, рутін, гіперозид, ізокверцетин, кверцетин, лютеолін, лютеїн, зеаксантин),
2. гідроксикоричних кислот (кумарова кислота, ферулова кислота, хлорогенова кислота, розмаринова кислота)

3. дубільних речовин (елагова кислота та інші елаготаніни, галова кислота).

Такий комплекс БАР досліджуваного екстракту, у якому кожній із сполук притаманна антиоксидантна дія є найбільш ймовірним поясненням статистично значущої переваги ЕТЧР перед препаратом порівняння Силімарином за вираженістю антиоксидантного ефекту.

Одним із клінічних проявів антиоксидантної дії є зниження синдрому цитолізу, тож у скринінговому дослідженні за умов парацетамолового гепатиту очікувано встановлена антицитолітична дія ЕТЧР, яка також є дозозалежною і корелює із вираженістю антиоксидантного ефекту.

Максимальний антицитолітичний ефект встановлено для ЕТЧР у дозі 25 мг/кг, який вірогідно перевищує ефективність як ЕТЧР у дозах 5 та 50 мг/кг так і препарат порівняння Силімарин.

Слід зазначити, що стабілізація мембрани гепатоцитів із перешкоджанням її деструкції та надмірною активністю АЛТ, відбувається не лише за рахунок комбінованої антиоксидантної дії БАР екстракту, а також за рахунок прямої мембраностабілізуючої активності дубільних речовин. Дубільні речовини екстракту чорнобривців стабілізують мембрани клітин, через незворотне зв'язування із протеїнами та закріплення останніх у мембрані, що призводить до ущільнення мембрани та зниження її проникності а також елаготаніни знижують потенціал внутрішньої мітохондріальної мембрани що сприяє її стабілізації [230,231].

Аналізуючи фактичні результати скринінгових досліджень з пошуку оптимальної дози ЕТЧР на моделі парацетамолового гепатиту, для подальших досліджень було обрано дозу 25 мг/кг. ЕТЧР у вищевказаній дозі статистично значуще перевищує ефективність доз екстракту 5 та 50 мг/кг та препарату порівняння Силімарину у дозі 25 мг/кг.

Важливим фрагментом доклінічних досліджень нових фармакологічно активних субстанцій є вивчення токсикологічного профілю. Гостру токсичність

ЕТЧР вивчали на мишах та щурах обох статей, за умов внутрішньошлункового введення у дозах 5000 мг/кг та 10000 мг/кг. Встановлено, що за умов одноразового введення екстракту у вищезазначених дозах токсичного впливу на фізіологічні характеристики тварин та їх внутрішні органи не встановлено, що дозволило віднести досліджуваний екстракт до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» [232,233].

Лікарським засобом, для якого досить часто реєструють токсичні ушкодження печінки для всіх вікових груп (більше 9% серед всіх гострих уражень печінки у педіатрії) є парацетамол [234].

На сьогоднішній день, тривають пошуки біологічно активних сполук, здатних попереджати або нівелювати парацетамолову гепатотоксичність, що виникла внаслідок передозування, поєднання із алкоголем або з іншими ліками [235,236]. За даними Alrashed M. із співавт. (2022) та (2024) [237] ефективним у терапії парацетамолового ушкодження печінки може бути ацетилцистеїн, за даними Mullins ME із співавт. (2020) [238] це блокатор CYP 2E1 системи цитохромів печінки – циметидин, та потужний антиоксидант що імітує активність СОД – калмангафодіпір, за даними Singh AK, із співавт (2020) [239] ефективність при DILI, у тому числі парацетамоловому гепатиті встановлено для Силімарину.

Наступний етап дослідження було спрямовано на вивчення ефективності ЕТЧР у дозі 25 мг/кг та препарату порівняння Силімарину за умов відтворення парацетамол-етанолового гепатиту у щурів, де токсична дія надмірної дози парацетамолу на печінку посилена етанолом.

Ефективність досліджуваного екстракту та Силімарину, на клінічні та біохімічні показники наведено у таблиці 6.3.

**Порівняння гепатопротекторної дії ЕТЧР та Силімарину за умов
парацетамол-етанолового гепатиту у щурів**

№	Показник	ЕТЧР, 25 мг/кг	Силімарин, 25 мг/кг
1	Об'єм жовчі, мл/100 г	↑ в 3,4 рази /-	↑ в 2,1 рази
2	Швидкість секреції жовчі, мг/хв·100 ⁻¹	↑ в 3,2 рази /-	↑ в 2,6 рази
3	Вміст жовчних кислот у жовчі мг/%	↑ в 1,6 рази / ^{\$}	↑ в 1,2 рази
4	Вміст холестерину у жовчі, мг/ %	↑ в 1,7 рази / ^{\$}	↑ в 1,3 рази
5	Ваговий коефіцієнт печінки	↓ в 1,4 рази / ^{\$}	↓ в 1,2 рази
сироватка крові			
6	Тригліцериди, ммоль/л	↓ в 1,3 рази / ^{\$}	↓ в 1,1 рази
7	Холестерин, мкмоль/л	↓ в 1,7 рази / ^{\$}	↓ в 1,4 рази
8	АЛТ, мккат/л	↓ в 2,0 рази / ^{\$}	↓ в 1,4 рази
9	Лужна фосфатаза, ммоль/л	↓ в 1,6 рази / ^{\$}	↓ в 1,3 рази
10	ТБК-реактанти, мкмоль/л	↓ в 2,5 рази / ^{\$}	↓ в 1,5 рази
11	ВГ, ум.од.	↑ в 2,4 рази / ^{\$}	↑ в 1,8 рази
12	Каталаза, мкат/л	↑ в 1,6 рази / ^{\$}	↑ в 1,3 рази
у гомогенаті печінки			
13	ТБК-реактанти, мкмоль/г	↓ в 2,3 рази / ^{\$}	↓ в 1,4 рази
14	ВГ, ум.од.	↑ в 2,3 рази / ^{\$}	↑ в 1,6 рази

Примітки :

в рази вірогідно відносно групи контрольної патології ($p < 0,05$);

^{\$} – для групи ЕТЧР, позначка за умов статистично значущої різниці відносно групи, що отримували Силімарин ($p < 0,05$).

Як видно із таблиці 6.3, досліджуваний екстракт за гепатопротекторною дією практично за всіма показниками статистично значуще перевищує діє

Силімарину, найбільш значна різниця за впливом на відновлення балансу ПОЛ-АОС, що корелює із стабілізацією мембран та відповідно антицитолітичною активністю [240].

Проведені гістологічні дослідження [241] підтвердило значну гепатопротекторну дію ЕТЧР, верифіковану за виразним зменшенням гемокапілярних розладів у препаратах печінки, фактично повному зменшенню ознак запалення, яке у поодиноких препаратах печінки мало залишковий характер вогнищ запалення у міжацинарній тканині та нормалізації балкового рисунку, відсутності проліферації дуктул.

Аналізуючи отримані результати, основою у реалізації гепатозахисної дії ЕТЧР в умовах медикаментозно-алкогольного ушкодження печінки слід вважати саме антиоксидантну дію, ймовірні механізми дія якої були розглянуті вище.

Слід також, відзначити доведену здатність ЕТЧР нормалізувати процеси жовчоутворення, із відновленням швидкості секреції жовчі та вмісту в ній жовчних кислот та холестерину, а також знижувати активність лужної фосфатази, холестерину та тригліцеридів у сироватці. Статистично значущі переваги досліджуваного екстракту за нормалізацією вищенаведених показників перед препаратом порівняння Силімарином, можна пояснити комбінованим фармакологічним впливом трьох основних груп БАВ сухого екстракту (дубільні речовини, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти).

Підтвердженням, вищезазначеного припущення, щодо гепатопротекторної дії комплексу БАВ чорнобривців розлогих, є дослідження Aati NY із співавт. (2022) [143], у якому досліджували вплив *T. patula* (у дозі 100 мг/кг щоденно протягом 7 діб) на щурячій моделі токсичного ураження печінки, індукованого введенням чотирьоххлористого вуглецю (CCl₄) – класичного модельного агента, що провокує окислювальний стрес і некротичну дегенерацію гепатоцитів. Результати біохімічного аналізу засвідчили суттєве зниження концентрації ТБК-реактивних (біомаркер

ліпопероксидації) на 45% відносно групи контрольної патології, що супроводжувалося статистично достовірним підвищенням рівня ВГ в тканині печінки, вказуючи на активацію ендогенного антиоксидантного потенціалу. Серологічні показники функціональної активності печінки (АЛТ, АСТ, загальний білірубін) нормалізувалися значно швидше у щурів, які отримували фітопрепарат чорнобривців, у порівнянні з нелікованою групою. Морфологічний аналіз зразків печінки свідчив про майже повну реституцію мікроархітекτονіки печінкових часточок у групі інтервенції, тоді як у групі без лікування спостерігалися характерні ознаки жирової дегенерації, запальної інфільтрації та вогнищового некрозу. Порівняльна ефективність екстракту *T. patula* з референтним гепатопротектором Силімарином у даному дослідженні виявилася еквівалентною, що додатково підсилює клінічну доцільність його використання в системі протекторної фармакотерапії при токсичних ураженнях печінки. Автори дослідження пов'язують виявлену гепатопротекторну дію з синергічною активністю БАР чорнобривців, які можуть опосередковувати експресію антиоксидантних ферментів та модулювати ендогенні системи детоксикації печінки. Отримані дані обґрунтовують перспективність *T. patula* як природного фітотерапевтичного агента при захворюваннях, асоційованих з оксидативним ушкодженням гепатобіліарної системи.

Аналогічні результати, щодо антиоксидантної дії як основи органопротекторного ефекту, неведені і в роботі Seğmenoğlu, M. S із співавт. (2024) [242] експерименти авторів *in vitro* на культурі гепатоцитів щурів продемонстрували, що додавання екстрактів чорнобривців суттєво підвищує рівень експресії глутатіон-S-трансферази (GST) та уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (UGT) – ключових ферментів, що відповідають за кон'югацію електрофільних токсичних метаболітів лікарських речовин з глутатіоном та глюкуроною кислотою відповідно, полегшуючи їх подальше виведення з організму. Крім того, наявність у хімічному складі *T. patula*

тіофенових сполук, зокрема α -тертієнілу, зумовлює виражену антибактеріальну дію, що потенційно призводить до зниження рівня продукції патогенних ліпополісахаридів (ЛПС) кишковими грамнегативними бактеріями, а відтак – до зменшення трансмісії ендотоксинів через порталну венозну систему в печінку. Такий ефект БАР чорнобривців опосередковано знижує системне запальне навантаження, яке є чинником активації Toll-like рецепторів і посилення цитокінового каскаду в гепатоцитах. У *in vivo* моделях септичного стану у мишей доведено, що введення етанольного екстракту *T. patula* супроводжувалося зниженням рівня ЛПС-індукованого TNF- α на 30%, що корелювало зі зменшенням клінічної виразності синдрому системної запальної відповіді. Автори декларують, що *Tagetes patula L.* проявляє комплексну детоксикаційну активність – як шляхом прямої індукції гепатоцитарних ферментів детоксикації, так і через опосередковане пригнічення ендотоксин-опосередкованої прозапальної сигналізації, що відкриває перспективи використання даної рослини в якості ад'ювантної терапії при медикаментозних ураженнях печінки, асоційованих із системним запальним синдромом, включаючи цитокініндукований гепатит.

Значний внесок у реалізацію гепатопротекторної дії на думку авторів дослідження Shilpa V.S. (2023) [243] вносять гідроксикоричні ксилоти *Tagetes patula L.*, які знижують патологічну активність АЛТ, лужної фосфатази та знижують експресію мРНК запальних генів у печінці. Також, відомо [244], що гідроксикоричні кислоти (кумарова кислота, ферулова кислота, хлорогенова кислота, розмаринова кислота) ефективні при ураженнях печінки різного генезу, через здатність збільшувати регуляцію протеїну CDK6, який приймає участь у контролі процесів проліферації клітин, компенсуючи пошкодження гепатоцитів. За даними вищенаведених наукових досліджень, гідроксикоричні кислоти стимулюють регенерацію печінки впливаючи на експресію консервативного олігомерного комплексу Гольджи (COG), зазначено дія гідроксикоричних кислот полегшує рух жовчних кислот до каналцевої

мембрани через везикули, отримані від Гольджи, тобто відновлюються процеси секреції та виведення жовчі, доатково гідроксикоричні кислоти індукують синтез внутрішньоклітинного транспортеру холестерину (SCP2) що відіграє значну роль, для підтримки гомеостазу холестерину.

Значний внесок у реалізацію гепатопротекторного ефекту вносять дубільні речовини екстракту чорнобривців, в першу чергу елагова кислота (елаготаніни). У дослідженні Mighani S. із співавт (2025) [245] у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, що отримували 8 тижнів елагову кислоту, наприкінці дослідження середні показники інсуліну, інсулінорезистентності, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, малонового діальдегіду та С-реактивного білка (СРБ) значно знизилися в групі втручання ($p < 0,05$).

Резюмуючі отримані результати, гепатопротекторна дія ЕТЧР за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту, реалізується за рахунок аддитивного синергізму основних груп БАР екстракту (дубільні речовини, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти) із домінуючою антиоксидантною дією.

Не менш проблемним питанням в аспекті медикаментозних уражень органів є пошкодження ліками підшлункової залози. У низці РКД було оцінено, що ліки є етіологічними факторами більш ніж у 2% випадків гострого панкреатиту, а для деяких когорт пацієнтів (діти, геріатричне населення, СНІД, запальні захворювання кишечника, імуносупресивна терапія) частота може бути значно вищою [246]. Медикаментозний панкреатит найчастіше набуває гострого перебігу від легкого до катастрофічного ступеня тяжкості, що в найважчих випадках призводить до смерті.

Патогенез медикаментозного ураження підшлункової залози достаменно незрозумілий, але найчастіше його описують як ідеосінкратичну реакцію яка включає імуносупресивний, цитотоксичний, осмотичний, тисковий або метаболічний механізм дії ліків. Медикаментозний панкреатит

характеризується звуженням панкреатичної протоки, тромбозом артеріол, прямою токсичністю, порушенням вуглеводного обміну [247].

Експериментальне медикаментозне ураження підшлункової залози відтворюють за введенням антибіотику стрептозотоцину (СПЦ) (2-дезоксид-2-метилнітрозаміно-карбоніл-аміно-В-глюкопіраноза), який доведено чинить специфічний ефект на панкреатичні бета-клітини підшлункової залози, індукуючи розриви ДНК в панкреоцитах, що призводить до активації полі-АДФ-рибозосинтази, надмірного використання НАД деструкції бета-клітин [185,186]. Додатково до введення СПЦ, висококалорійна (із надмірним вмістом вуглеводів) дієта підсилювала порушення вуглеводного обміну до формування клінічних ознак діабету.

Аналізуючі ефективність досліджуваного екстракту чорнобривців, слід відзначити що введення екстракту дозволяло нормалізувати масу тіла тварин у динаміці, статистично значуще перевищуючи ефективність препаратів порівняння Силімарину та Глібенкламіду.

За умов введення екстракту чорнобривців вміст глюкози на 28 добу експерименту був знижений відносно групи контрольної патології на 19% ($p < 0,05$), HbA1c - на 12% ($p < 0,05$), інсуліну - на 27 % ($p < 0,05$). За нормалізацією показників вуглеводного обміну ЕТЧР, очікувано вірогідно поступався відомому пероральному цукрознижувальному засобу Глібенкламіду, але достовірно перевищував дію Силімарину за вищенаведені показники.

Стрептозотоциновий діабет із високовуглеводною дієтою характеризувався патологічною гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією та зсувом балансу ПОЛ-АОС у бік активації некерованого оксидативного стресу.

Досліджуваний екстракт чорнобривців продемонстрував вірогідні переваги перед препаратами порівняння Силімарином та Глібенкламідом за нормалізацією у сироватці крові вмісту холестерину і тригліцеридів,

збільшенням активності ендогенної ферментативної та неферментативної ланки АОС (активність каталази, пул ВГ) та зменшенням рівня ТБК-реактантів [248].

Підтвердженням панкреопротекторної дії ЕТЧР стали результати гістологічного дослідження підшлункової залози [241]. На препаратах підшлункової залози щура за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету та введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг було зареєстровано збільшення візуально не пошкоджених панкреатичних острівців, відсутність проліферації альфа- та бета- гістіоцитарних клітин по периферії, значне зменшення вогнищ запалення у міжацинарній тканині та збільшення функціонального індексу панкреатичних острівців.

Панкреопротекторна дія ЕТЧР за умов медикаментозного ураження печінки реалізується ймовірно за рахунок комплексу БАР чорнобривців.

Авторами Yoop D.S. із співат. (2021) [249] встановлена в доклінічних дослідженнях, здатність гідроксикорічних кислот, в першу чергу кумарової кислоти, нормалізувати розмір адипоцитів, відновлювати вміст лептину у плазмі, зменшувати активність ліпогенних ферментів печінки та знижувати патологічну експресію мРНК запальних генів у епідермальній білій жировій тканині та печінці. Також, лабораторні миші із експериментальним ожирінням, МС та інсулінорезистентністю, які отримували кумарову кислоту, демонстрували вірогідно нижчий рівень глюкози в крові натщесерце із нормалізацією індексу НОМА.

Подібні результати опублікував Nguyen L.V. (2021) [250], щодо позитивного впливу р-кумарової кислоти, на метаболізм глюкози, який реалізуються через активацію периферичного шляху АМР-активованої протеїнкінази (АМРК). Введення гідроксикорічних кислот, не лише активує АМРК печінки шляхом активації кінази S6, а також, збільшує чутливість гіпоталамуса до лептину, що індукує збільшення експресії проопіомеланокортину (РОМС) із одночасним зменшенням експресії пептиду,

який стимулює апетит, і відповідно зменшує щоденне вживання їжі. Nguyen L.V. (2021) резюмує, що терапія вуглеводних порушень гідроксикорічними кислотами покращує контроль глюкоземії, підвищує чутливість клітин до інсуліну, саме завдяки посиленню передачі сигналів лептину до гіпоталамусу та диференційний вплив на активацію AMPK.

Значний вклад у нормалізацію вуглеводного та ліпідного обмінів вносять дубільні речовини, що у значній кількості стандартизовані у екстракту.

Так, за даними Ghazaei H. із співавторів (2024) [251] елагова кислота зменшує біохімічні прояви цукрового діабету та його ускладненням, знижуючи запалення, оксидативний стрес, гіперглікемію, апоптоз, інсулінорезистентність, ожиріння, зміни ліпідного профілю та гістопатологічні зміни. Механізм антидіабетичної дії елагової кислоти, автори пов'язують із підвищенням регуляції фактора 2, пов'язаного з ядерним фактором еритроїдного 2 (Nrf2), гемоксигенази-1 (HO-1), рецептора гамма, активованого проліфератором пероксисом (PPAR- γ), протеїнкінази B, та зниженням регуляції експресії гена ядерного фактора-каппа-B (NF- κ B).

Флавоноїди, що також містяться у досліджуваному екстракті також здатні зменшувати набуту клітинами інсулінорезистентність та нормалізувати метаболізм глюкози клітинами [252].

Наукова робота Naz R. із співавторів (2023) [253] довела здатність флавоноїдів, фенольних кислот та дубильних речовин модулювати перебіг цукрового діабету шляхом захисту β -клітин підшлункової залози. Також вищезазначені БАВ сприяють фізіологічній проліферації β -клітин підшлункової залози, знижують апоптоз β -клітин та інгібують α -глюкозидазу/ α -амілазу. Крім того, ці БАВ нормалізують вуглеводний і ліпідний обмін, зменшують окислювальний стрес, знижують резистентність клітин до інсуліну, стимулюють β -клітин підшлункової залози до секреції інсуліну, активізують передачу сигналів інсуліну та інгібують травні ферменти, відновлюють мікробіом кишківника, покращують метаболізм

жирових клітин, пригнічують всмоктування глюкози та пригнічують утворення кінцевих продуктів глікації.

Ймовірні механізми реалізації антиоксидантної дії були наведені вище.

Органопротекторна дія екстракту чорнобривців, яка була підтверджена гістологічними дослідженнями печінки та підшлункової залози [254-258], може бути також пояснена здатністю елагової кислоти зменшувати мітохондриальну дисфункцію клітин індуковану лікарськими препаратами.

За даними ряда авторів, [259-261] введення елагової кислоти нормалізує потенціал мітохондріальної мембрани, за рахунок збільшення рівня ВГ, сукцинатдегідрогенази, АФК та процесів ПОЛ. Зазначене сприяє зменшенню набряку мембрани та нормальній активності мітохондрій. Також, доведено, що елагова кислота, у ШКТ за допомоги кишкового мікробіому перетворюється ЕА на уролітини з високою біодоступністю, які проявляють мітохондріально-захисну дію, регулюючи мітохондріальні комплекси, сіртуїни, мітофагію та мітохондріальні антиоксидантні ферменти. Елагова кислота, за даними вищенаведених авторів має антиапоптотичні властивості, які, опосередковуються регуляцією експресії В-клітинної лімфоми 2 (Bcl-2), Bcl-2-асоційованого Х-білка (Бах) та каспази-3. Її захисна дія здебільшого опосередковується нормалізацією ліпідного обміну, оксидативного стресу та медіаторів запалення, наприклад, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6) та IL-1 β .

Підсумовуючі результати проведеного дослідження, встановлено, що ЕТЧР у дозі 25 мг/кг чинить потужний антиоксидантний та антицитолітичний ефекти, нормалізує вуглеводний та ліпідний обміни, виявляє значний органопротекторний ефект на клітини печінки та підшлункової залози за умов медикаментозних уражень, у тому числі коморбідному.

Низька токсичність та статистично значущі переваги перед препратом порівняння Силімарином, дозволяють вважати сухий екстракт трави Чорнобривців розлогих (ЕТЧР), який містить 8,68% дубільних речовин, 7,45%

флавоноїдів та 5,07% гідроксикоричних кислот перспективним лікарським засобом з органопротекторною дією при медикаментозних ушкодженнях печінки та підшлункової залози.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню сучасної медицини, щодо оптимізації лікувально-профілактичних заходів при медикаментозних ушкодженнях печінки та підшлункової залози. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення важливої наукової проблеми, а саме обґрунтуванню доцільності створення та вивчення нового сухого екстракту трави Чорнобривців розлогих, як перспективного органопротектора.

2. Скринінгові дослідження екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) у дозах 5, 25 та 50 мг/кг, проведені на моделі гострого парацетамолового гепатиту, дозволили встановити залежність «доза–ефект» і визначити оптимальну дозу для подальших досліджень — 25 мг/кг. У зазначеній дозі екстракт проявляв виражену антицитолітичну дію, що підтверджувалася зниженням активності маркерного ферменту АЛТ, а також антиоксидантну активність (зменшення рівня ТБК-реактивів і підвищення вмісту відновленого глутатіону). При цьому його ефективність достовірно перевищувала як ефекти доз 5 і 50 мг/кг, так і дію препарату порівняння — силімарину у дозі 25 мг/кг (на 29–34 %; $p < 0,01$).

3. ЕТЧР відноситься до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», через те, що досліджуваний екстракт при внутрішньошлунковому введенні доз 5000 мг/кг та 10000 мг/кг не чинив токсичної дії на інтегральні показники дослідних тварин (щури, миші) обох статей. Макроскопічне дослідження внутрішніх органів не виявило токсичної дії екстракту.

4. Лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту нормалізувало показники об'єму жовчі та швидкості секреції жовчі на рівні препарату порівняння Силімарину, збільшуючи їх відносно групи контрольної патології у 3,4 рази ($p < 0,05$) та 3,2

рази ($p < 0,05$) відповідно. Досліджуваний екстракт достовірно зменшував ВКП на 29% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та на 17% ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Силімарину. За здатністю відновлювати вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі, ЕТЧР вірогідно перевищував ефективність Силімарину. Введення ЕТЧР дозволило нормалізувати вміст тригліцеридів та холестеролу у сироватці крові із зменшенням відповідно їх вмісту відносно тварин контрольної патології на 27 % ($p < 0,01$) та на 44 % ($p < 0,01$), відносно групи що отримувала Силімарин на 17 % ($p < 0,001$) та на 23 % ($p < 0,001$). Статистично значуща різниця відносно групи контрольної патології та Силімарину встановлено за здатністю досліджуваного екстракту зменшувати активність АЛТ та лужної фосфатази. Значні переваги ЕТЧР перед препаратом порівняння доведено за здатністю нового екстракту зменшувати патологічно активовані процеси ПОЛ та відновлювати активність АОС: ЕТЧР знижував концентрацію ТБК -ректантів на 60 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, на 58 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно тварин групи контрольної патології, відновлював активність ферментативної ендогенної антиоксидантної системи із збільшенням активності каталази у сироватці крові у 1,6 рази ($p < 0,01$), неферментативної ланки із зростанням вмісту ВГ у 2,3-2,4 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та гомогенаті печінки.

5. За результатами морфологічних досліджень встановлено, що екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) у дозі 25 мг/кг чинить виражений позитивний вплив на стан печінкової паренхіми щурів за умов парацетамол-етанолового гепатиту. У більшості часточок збережено типовий гістоархітектонічний рисунок, значно зменшені гемокапілярні порушення, а ознаки запалення були відсутні або мали поодинокий залишковий характер. Відмічено відновлення балкового рисунка паренхіми та практичну відсутність запальної реакції. Застосування екстракту супроводжувалося зниженням виразності гідропічної дистрофії на 41,4%, жирової — на 50%, запальної реакції — на 46,3%, тоді як відновлення балкової структури печінкової паренхіми зростало більш

ніж у 5 разів. За вираженістю органопротекторного впливу на печінку ЕТЧР перевищував ефективність препарату порівняння — силімарину.

6. Лікувально-профілактичне введення екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) у дозі 25 мг/кг за умов стрептозотоцинового діабету та гіперкалорійної дієти сприяло нормалізації приросту маси тіла тварин у межах фізіологічних значень, що пов'язано з його позитивним впливом на показники вуглеводного та ліпідного обміну. Застосування ЕТЧР достовірно знижувало рівень гіперглікемії натще у 1,2 рази ($p < 0,05$), глікованого гемоглобіну — у 1,1 рази ($p < 0,05$), а також компенсаторно підвищений рівень інсуліну — у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контрольної патології. Водночас встановлено вірогідне зменшення вмісту тригліцеридів у 1,2 рази ($p < 0,01$) та холестеролу — у 2,1 рази ($p < 0,01$). Важливою перевагою ЕТЧР є його виражена антиоксидантна дія, що проявлялася зниженням рівня ТБК-реактивних у 2,6 рази ($p < 0,05$), підвищенням вмісту відновленого глутатіону у 1,7 рази ($p < 0,05$) та активності каталази у 1,5 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Зазначені зміни супроводжувалися нормалізацією активності АЛТ і лужної фосфатази. За вираженістю антиоксидантної та антицитолітичної дії ЕТЧР достовірно перевищував ефективність препаратів порівняння — силімарину та глібенкламиду.

7. За результатами морфологічних досліджень встановлено, що за умов стрептозотоцинового діабету екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) у дозі 25 мг/кг перешкоджає розвитку структурних змін в острівцевому апараті підшлункової залози щурів та підвищує стійкість інсуліноцитів до ушкоджувальної дії стрептозотоцину. Морфологічно це проявляється зменшенням кількості деструктивно-дистрофічно змінених клітин і збільшенням частки функціонально повноцінних інсуліноцитів, що супроводжується відновленням, у різному ступені, нормального розподілу панкреатичних острівців за класами. За вираженістю органопротекторного впливу на підшлункову залозу ЕТЧР перевищував ефективність препарату порівняння — силімарину.

8. Результати проведених фармакологічних досліджень обґрунтовують перспективність подальшого вивчення екстракту трави чорнобривців розлогих як потенційного органопротекторного засобу при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози. Встановлено, що досліджуваний екстракт характеризується полімодальною фармакологічною дією, яка включає виражені антицитолітичні, протизапальні та антиоксидантні ефекти, а також здатність нормалізувати показники вуглеводного та ліпідного обміну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Le Louët H, Pitts PJ. Twenty-First Century Global ADR Management: A Need for Clarification, Redesign, and Coordinated Action. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 Jan;57(1):100-103. doi: 10.1007/s43441-022-00443-8.
2. Aung AK, Walker S, Khu YL, Tang MJ, Lee JI, Graudins LV. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 May;78(5):781-791. doi: 10.1007/s00228-022-03287-1.
3. Chu MT, Chang WC, Pao SC, Hung SI. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators. *Biomedicines*. 2023 Jan 10;11(1):177. doi: 10.3390/biomedicines11010177.
4. Zhang XJ, Zhou JG, Pan M, Yuan W, Gao B. Analysis of Adverse Drug Reaction Reports from a Public Hospital in Shanxi Province in 2022. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023 Aug 4;16:1391-1401. doi: 10.2147/RMHP.S418386.
5. Ogbonnaya LU, Onah CK, Azuogu BN, Akpa CO, Okeke KC, Nwachukwu VN, et al. Adverse drug reactions, adherence, and virologic outcomes in adult patients on dolutegravir-based antiretroviral therapy at a tertiary hospital, southeast Nigeria. *Ghana Med J*. 2024 Mar;58(1):101-108. doi: 10.4314/gmj.v58i1.14.
6. Petry NJ, Van Heukelom J, Baye JF, Massmann A. The effect of medication reconciliation on generating an accurate medication list in a pharmacogenomics practice. *Ann Transl Med*. 2022 Dec;10(23):1259. doi: 10.21037/atm-2022-63.
7. Simal I, Somers A, Amrouch C, Capiiau A, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, et al. A descriptive analysis of drug-drug interactions and corresponding adverse drug reactions in multimorbid older inpatients: findings from the SENATOR trial. *Eur Geriatr Med*. 2024 Oct;15(5):1357-1367. doi: 10.1007/s41999-024-01025-7.
8. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug-drug interactions: A retrospective study of reports from

2011 to 2020. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 22;13:923939. doi: 10.3389/fphar.2022.923939.

9. Fu L, Qian Y, Shang Z, Sun X, Kong X, Gao Y. Antibiotics enhancing drug-induced liver injury assessed for causality using Roussel Uclaf Causality Assessment Method: Emerging role of gut microbiota dysbiosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 9;9:972518. doi: 10.3389/fmed.2022.972518.

10. Gumussoy M, Gokcan H, Bodakci E, Kiremitci S, Savas B, Idilman R. NSAID-associated drug-induced liver injury prior to and following liver transplantation. *Hepatol Forum.* 2022 Sep 23;3(3):108-109. doi: 10.14744/hf.2021.2021.0050.

11. Segovia-Zafra A, Villanueva-Paz M, Serras AS, Matilla-Cabello G, Bodoque-García A, Di Zeo-Sánchez DE, et al. Control compounds for preclinical drug-induced liver injury assessment: Consensus-driven systematic review by the ProEuroDILI network. *J Hepatol.* 2024 Oct;81(4):630-640. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.026.

12. Scullion KM, MacIntyre IM, Sloan-Dennison S, Clark B, Fineran P, Mair J, et al. Cytokeratin-18 is a sensitive biomarker of alanine transaminase increase in a placebo-controlled, randomized, crossover trial of therapeutic paracetamol dosing (PATH-BP biomarker substudy). *Toxicol Sci.* 2024 May 28;199(2):203-209. doi: 10.1093/toxsci/kfae031.

13. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. (2020) Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS ONE* 15(4): e0231883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231883>

14. Dumont S, Bloch V, Lillo-Lelouet A, Le Beller C, Geoffroy PA, Veyrier M. Parasomnias and sleep-related movement disorders induced by drugs in the adult population: a review about iatrogenic medication effects. *J Sleep Res.* 2025 Apr;34(2):e14306. doi: 10.1111/jsr.14306.

15. Keykha E, Tahmasebi E, Hadilou M. Therapeutic modalities for iatrogenic late paresthesia in oral tissues innervated by mandibular branch of trigeminal nerve: a systematic review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2024 Jul 15;46(1):25. doi: 10.1186/s40902-024-00438-5.
16. Adebisi AA, Onobun DE, Adediran A, Ononye RN, Ojo EO, Oluyi A, et al. Evaluation of Morbidity and Mortality in Iatrogenic Colonic Perforation During Colonoscopy: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Nov 8;16(11):e73302. doi: 10.7759/cureus.73302.
17. Zhang Z, Lin Z, Qiu Q, Xiao X, Su S, Wen X, et al. Systematic review of humeral shaft fracture (OTA/AO 12) complicated with iatrogenic radial nerve injury. *Eur J Med Res*. 2024 Jul 25;29(1):385. doi: 10.1186/s40001-024-01981-7.
18. Trathitephun W, Asawasaksakul A, Jaruwannechai K, Pakdeenit B, Suebsing A, Liu Y, et al. Intraoperative Management of Iatrogenic Durotomy in Endoscopic Spine Surgery: A Systematic Review. *Neurospine*. 2024 Sep;21(3):756-766. doi: 10.14245/ns.2448346.173.
19. Insani WN, Zakiyah N, Puspitasari IM, Permana MY, Parmikanti K, Rusyaman E, et al. Digital Health Technology Interventions for Improving Medication Safety: Systematic Review of Economic Evaluations. *J Med Internet Res*. 2025 Feb 5;27:e65546. doi: 10.2196/65546.
20. Марчишин С.М., Бердей Т.С., Демидьяк О.Л. Мікроскопічний аналіз трави чорнобривців розлогих (*Tagetes Patula L.*). *Фармацевтичний часопис*, 2014. №3. С.12-18
21. Zupo R, Castellana F, Lisco G, Corbo F, Crupi P, Sardone R, et al. Dietary Intake of Polyphenols and All-Cause Mortality: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Metabolites*. 2024 Jul 25;14(8):404. doi: 10.3390/metabo14080404.
22. Alqarni S, Alsebai M, Alsaigh BA, Alrashedy AS, Albahrani IT, Aljohar AY, et al. Do polyphenols affect body fat and/or glucose metabolism? *Front Nutr*. 2024 Jun 11;11:1376508. doi: 10.3389/fnut.2024.1376508.

23. Erol Doğan Ö, Karaca Çelik KE, Baş M, Alan EH, Çağın YF. Effects of Mediterranean Diet, Curcumin, and Resveratrol on Mild-to-Moderate Active Ulcerative Colitis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024 May 16;16(10):1504. doi: 10.3390/nu16101504.
24. Magedanz L, Silva HL, Galato D, Fernandez-Llimos F. Clinical pharmacy key performance indicators for hospital inpatient setting: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2024 Jun;46(3):602-613. doi: 10.1007/s11096-024-01717-x.
25. Han J, Pan C, Tang X, Li Q, Zhu Y, Zhang Y, et al. Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Front Immunol*. 2022 Nov 10;13:1016730. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016730.
26. Lee AY. Immunological Mechanisms in Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Biomol Ther (Seoul)*. 2024 Jan 1;32(1):1-12. doi: 10.4062/biomolther.2023.170.
27. Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. 2024 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 38261714. Режим электронного доступа <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261714/>
28. Lee LM, Carias DC, Gosser R, Hannah A, Stephens S, Templeman WA. ASHP Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Jan 1;79(1):e83-e89. doi: 10.1093/ajhp/zxab324.
29. Onder G, Vetrano DL, Palmer K, Trevisan C, Amato L, Berti F, et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin Exp Res*. 2022 May;34(5):989-996. doi: 10.1007/s40520-022-02094-z.
30. Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdizadeh B, Gholami K, et al. Improving adverse drug event reporting by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Oct 29;10(10):CD012594. doi: 10.1002/14651858.CD012594.pub2.

31. Alenzi KA, Alanazi NS, Almalki M, Alomrani H, Alatawi FO. The evaluation of adverse drug reactions in Saudi Arabia: A retrospective observational study. *Saudi Pharm J*. 2022 Jun;30(6):735-741. doi: 10.1016/j.jsps.2022.03.018. Epub 2022 Mar 31.
32. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021 Jun;12(3):463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9. Epub 2021 Mar 18. Erratum in: *Eur Geriatr Med*. 2022 Feb;13(1):307. doi: 10.1007/s41999-021-00591-4.
33. Micaglio E, Locati ET, Monasky MM, Romani F, Heilbron F, Pappone C. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 30;12:651720. doi: 10.3389/fphar.2021.651720.
34. Mardi P, Abbasi B, Shafiee A, Afsharmoghaddam T. Pharmacogenetic Approach for the Prevention of Rivaroxaban's ADRs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genet Res (Camb)*. 2023 Oct 31;2023:6105320. doi: 10.1155/2023/6105320.
35. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, Nezamoleslami S, Eslami F, Farjoo MH, et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. *Cardiovasc Toxicol*. 2022 Apr;22(4):292-310. doi: 10.1007/s12012-022-09721-1.
36. Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Dec;20(12):1455-1457. doi: 10.1080/14740338.2021.1991307.
37. David RE, Ferrara KG, Schrecker J, Paculdo D, Johnson S, Bentley-Lewis R, et al. Impact of medication nonadherence and drug-drug interaction testing on the management of primary care patients with polypharmacy: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2024 Nov 18;22(1):540. doi: 10.1186/s12916-024-03757-6.

38. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 26;16(5):e0252161. doi: 10.1371/journal.pone.0252161.
39. Al Bshabshe A, Mousa WF, Nor El-Dein N. An Overview of Clinical Manifestations of Dermatological Disorders in Intensive Care Units: What Should Intensivists Be Aware of? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 29;13(7):1290. doi: 10.3390/diagnostics13071290.
40. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Mar 21;16:17562848231163410. doi: 10.1177/17562848231163410.
41. Lavan AH, O'Mahony D, Buckley M, O'Mahony D, Gallagher P. Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist*. 2019 Sep;24(9):e968-e977. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0476.
42. Yan H, Wang P, Yang F, Cheng W, Chen C, Zhai B, et al. Anticancer therapy-induced adverse drug reactions in children and preventive and control measures. *Front Pharmacol*. 2024 Feb 15;15:1329220. doi: 10.3389/fphar.2024.1329220.
43. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 19;22(1):601. doi: 10.1186/s12877-022-03279-x.
44. Beezer J, Al Hatrushi M, Husband A, Kurdi A, Forsyth P. Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2022 Mar;27(2):465-492. doi: 10.1007/s10741-021-10135-4
45. McClay JL. Epigenetic regulation of drug metabolism in aging. *Aging (Albany NY)*. 2021 Jul 11;13(13):16898-16899. doi: 10.18632/aging.203312.

46. Mardi P, Tavakoli-Far B, Sheibani Nia S, Jazayeri R, Houshmand M. Frequency of CYP2B6 Alleles in Major Iranian Ethnicities, Affecting Response to Efavirenz. *Genet Res (Camb)*. 2022 Oct 19;2022:5754776. doi: 10.1155/2022/5754776.
47. Jian J, He D, Gao S, Tao X, Dong X. Pharmacokinetics in Pharmacometabolomics: Towards Personalized Medication. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Nov 7;16(11):1568. doi: 10.3390/ph16111568.
48. Gaedigk A, Casey ST, Whirl-Carrillo M, Miller NA, Klein TE. Pharmacogene Variation Consortium: A Global Resource and Repository for Pharmacogene Variation. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Sep;110(3):542-545. doi: 10.1002/cpt.2321.
49. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 30;11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295.
50. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Oct;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
51. Turner AJ, Derezinski AD, Gaedigk A, Berres ME, Gregornik DB, Brown K, et al. Characterization of complex structural variation in the CYP2D6-CYP2D7-CYP2D8 gene loci using single-molecule long-read sequencing. *Front Pharmacol*. 2023 Jun 22;14:1195778. doi: 10.3389/fphar.2023.1195778.
52. Ardizzone A, Bulzomì M, De Luca F, Silvestris N, Esposito E, Capra AP. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Polymorphism c.2194G>A Screening Is a Useful Tool for Decreasing Gastrointestinal and Hematological Adverse Drug Reaction Risk in Fluoropyrimidine-Treated Patients. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Sep 4;46(9):9831-9843. doi: 10.3390/cimb46090584.
53. David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010 Jan 1;6:73-80.

54. Hung HY, Hung WL, Shih CL, Chen CY. Drug-induced liver injury by glecaprevir/pibrentasvir treatment for chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):108-120. doi: 10.1080/07853890.2021.2012589.

55. Amjad W, Thuluvath P, Mansoor M, Dutta A, Ali F, Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(1):9-16. doi: 10.5114/pg.2021.107797.

56. Shi S, Wang L, van der Laan LJW, Pan Q, Verstegen MMA. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Liver Transplantation and Underlying Diseases: New Insights and Therapeutics. *Transplantation*. 2021 Nov 1;105(11):2362-2373. doi: 10.1097/TP.0000000000003691.

57. Björnsson ES, Vucic V, Stirnimann G, Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 10;13:820724. doi: 10.3389/fphar.2022.820724.

58. Del Gaudio A, Covello C, Di Vincenzo F, De Lucia SS, Mezza T, Nicoletti A, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: Focus on Antimicrobial and Antiviral Drugs, a Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 29;12(10):1495. doi: 10.3390/antibiotics12101495.

59. Xu Q, Sang Y, Zhang H, Zhao Q. Possible omadacycline induce acute pancreatitis: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2024 Sep 30;24(1):1072. doi: 10.1186/s12879-024-09983-w.

60. Liu C, Li S, Zhang C, Jin CH. Recent Advances in Research on Active Compounds Against Hepatic Fibrosis. *Curr Med Chem*. 2024;31(18):2571-2628. doi: 10.2174/0929867331666230727102016.

61. Jain RS, Srivastava T, Sharma P, Pemawat A. Levetiracetam-Mediated Drug-Induced Liver Injury - A Rare Presentation and Review of Literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2024 Jan-Feb;27(1):87-90. doi: 10.4103/aian.aian_730_23. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38495241;

62. Moreno-Torres M, Quintás G, Martínez-Sena T, Jover R, Castell JV. Exploring Individual Variability in Drug-Induced Liver Injury (DILI) Responses through Metabolomic Analysis. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 5;25(5):3003. doi: 10.3390/ijms25053003.
63. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Apr;26(2):142-154. doi: 10.3350/cmh.2019.1003.
64. Pinazo-Bandera JM, Toro-Ortiz JP, Andrade RJ, García-Cortés M. Drug-induced cholestasis: causative agents and challenges in diagnosis and management. *Explor Dig Dis.* 2023;2:202–22. doi: <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00027>
65. Lucena MI, Sanabria J, García-Cortés M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;5(9):862-874. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6.
66. Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, Freixo C, Andrade RJ, Lucena MI, et al. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 5;10(3):390. doi: 10.3390/antiox10030390.
67. Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2023 Nov 17;26(8):442-467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848.
68. Chen Q, Yu M, Tian Z, Cui Y, Deng D, Rong T, et al. Exogenous glutathione protects IPEC-J2 cells against oxidative stress through a mitochondrial mechanism. *Molecules.* 2022; 27(8):2416. doi:10.3390/molecules27082416.
69. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury. Режим электронного доступа file:///C:/Users/Natalia/Downloads/livertoxrucamv5.pdf. (дата останнього перегляду. 01.04.2025)

70. Baral T, M SS, Thomas L, B RA, Krishnan K, Shetty S, et al. Isoniazid-induced pancreatitis: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2024 Sep;148:102535. doi: 10.1016/j.tube.2024.102535.
71. Linkous BK, Canekeratne AJ, Naas M, Brunner JG. Recurrent Acute Pancreatitis Associated With Hydrochlorothiazide Use: A Case Report. *Cureus*. 2025 Jan 7;17(1):e77108. doi: 10.7759/cureus.77108.
72. Li M, Luo Q, Tao Y, Sun X, Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 5;12:806249. doi: 10.3389/fphar.2021.806249.
73. Yu L, Hong W, Lu S, Li Y, Guan Y, Weng X, et al. The NLRP3 Inflammasome in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis: Therapeutic Targets and Treatment. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 8;13:780496. doi: 10.3389/fphar.2022.780496.
74. Chris-Olaiya A, Kapoor A, Ricci KS, Lindenmeyer CC. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *World J Hepatol*. 2021 Aug 27;13(8):904-915. doi: 10.4254/wjh.v13.i8.904.
75. Jiang SX, Hussaini T, Yoshida EM. N-acetylcysteine for non-acetaminophen induced acute liver failure: A review. *Saudi J Gastroenterol*. 2022 Mar-Apr;28(2):85-91. doi: 10.4103/sjg.sjg_406_21.
76. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, Kim M, Dhillon S. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):235-240. doi: 10.20524/aog.2021.0571.
77. Popescu M, Bratu A, Agapie M, Borjog T, Jafal M, Sima RM, et al. The Use and Potential Benefits of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: An Etiology-Based Review. *Biomedicines*. 2024 Mar 18;12(3):676. doi: 10.3390/biomedicines12030676.
78. Jerome RN, Zahn LA, Abner JJ, Joly MM, Shirey-Rice JK, Wallis RS, et al. Repurposing N-acetylcysteine for management of non-acetaminophen induced

acute liver failure: an evidence scan from a global health perspective. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jan 18;9:2. doi: 10.21037/tgh-23-40.

79. Sanabria-Cabrera J, Tabbai S, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Licata A, Björnsson E, et al. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022 May 17;13:876868. doi: 10.3389/fphar.2022.876868.

80. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):878-898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259.

81. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Sanabria-Cabrera J, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):86-97. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.029.

82. Van den Berg FF, Boermeester MA. Update on the management of acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Apr 1;29(2):145-151. doi: 10.1097/MCC.0000000000001017.

83. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2024 Mar 1;119(3):419-437. doi: 10.14309/ajg.0000000000002645.

84. Maiwall R, Bajpai M, Singh A, Agarwal T, Kumar G, Bharadwaj A, et al. Standard-Volume Plasma Exchange Improves Outcomes in Patients With Acute Liver Failure: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;20(4):e831-e854. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.036.

85. Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Jan 14;26(2):219-245. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.219.

86. Harikrishnan S, Gowtham G, Anilkumar A, Novin J, Sreedhanya S, Arya N, et al. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with therapeutic plasma exchange: a case report. *Indian J Crit Care Case Rep.* 2024;4:22-24. doi:10.5005/jp-journals-11006-0149.
87. Maiwall R, Kulkarni AV, Arab JP, Piano S. Acute liver failure. *Lancet.* 2024 Aug 24;404(10454):789-802. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00693-7.
88. Chung-Te L, Tso-Hsiao C, Chung-yi C. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. *J Clin Apher.* 2013;28. doi:10.1002/jca.21291.
89. Nalbant B, Andermatt R, David S, Stahl K. Extracorporeal Support Strategies in Liver Failure - Focus on Albumin Dialysis and Therapeutic Plasma Exchange]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2024 May;59(5):296-309. German. doi: 10.1055/a-2168-9977.
90. Agrawal D, Ariga KK, Gupta S, Saigal S. Therapeutic Plasma Exchange in Hepatology: Indications, Techniques, and Practical Application. *J Clin Exp Hepatol.* 2025 Jan-Feb;15(1):102410. doi: 10.1016/j.jceh.2024.102410.
91. Chowdhry M, Sharma A, Agrawal S, Vohra R, Kumar K, Goyal N, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in pediatric cases of acute liver failure as an extracorporeal liver support system. *Transfus Apher Sci.* 2023 Dec;62(6):103835. doi: 10.1016/j.transci.2023.103835.
92. Cai Y, Yang F, Huang X. Oxidative stress and acute pancreatitis (Review). *Biomed Rep.* 2024 Jun 27;21(2):124. doi: 10.3892/br.2024.1812.
93. Han C, Wu Y, Rong J, Xia Q, Du D. Unveiling the Emerging Role of Xanthine Oxidase in Acute Pancreatitis: Beyond Reactive Oxygen Species. *Antioxidants (Basel).* 2025 Jan 15;14(1):95. doi: 10.3390/antiox14010095.
94. Cao L, Chen Y, Liu S, et al. Early Plasmapheresis Among Patients With Hypertriglyceridemia–Associated Acute Pancreatitis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2320802. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.20802.

95. Kirakosyan O, Reimann M, Andersen AB, Bjarnason A, Bakos Á, Dyrhol-Riise AM, et al. Use of putative hepatoprotective agents as an adjunct to anti-TB treatment in Europe. *IJTL D Open*. 2025 Feb 1;2(2):101-106. doi: 10.5588/ijtldopen.24.0498.
96. Khazaei R, Seidavi A, Bouyeh M. A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Vet Med Sci*. 2022 Jan;8(1):289-301. doi: 10.1002/vms3.641.
97. Bessone F, Hillotte GL, Ahumada N, Jaureguizar F, Medeot AC, Roma MG. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. *Semin Liver Dis*. 2024 Feb;44(1):1-22. doi: 10.1055/s-0044-1779520.
98. Lin W, Li S, Meng Y, Huang G, Liang S, Du J, et al. UDCA Inhibits Hypoxic Hepatocellular Carcinoma Cell-Induced Angiogenesis Through Suppressing HIF-1 α /VEGF/IL-8 Intercellular Signaling. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 15;12:755394. doi: 10.3389/fphar.2021.755394.
99. Shan D, Dai S, Chen Q, Xie Y, Hu Y. Hepatoprotective agents in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: current knowledge and prospects. *Front Pharmacol*. 2023 Aug 31;14:1218432. doi: 10.3389/fphar.2023.1218432.
100. Teschke R. Treatment of Drug-Induced Liver Injury. *Biomedicines*. 2022 Dec 21;11(1):15. doi: 10.3390/biomedicines11010015.
101. Ye C, Li W, Li L, Zhang K. Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure. *Front Immunol*. 2022 Mar 16;13:846091. doi: 10.3389/fimmu.2022.846091.
102. Jafari F, Jafari M, Moghadam AT, Emami SA, Jamialahmadi T, Mohammadpour AH, et al. A Review of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice) Effects on Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1328:385-400. doi: 10.1007/978-3-030-73234-9_25.
103. Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF, et al. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Comprehensive Review on Its Phytochemistry,

Biological Activities, Clinical Evidence and Toxicology. *Plants (Basel)*. 2021 Dec 14;10(12):2751. doi: 10.3390/plants10122751.

104. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5235-5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.

105. Perilli M, Toselli F, Franceschetto L, Cinquetti A, Ceretta A, Cecchetto G, et al. Phosphatidylethanol (PEth) in Blood as a Marker of Unhealthy Alcohol Use: A Systematic Review with Novel Molecular Insights. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12175. doi: 10.3390/ijms241512175.

106. Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S, Stitchantrakul W, Petraksa S, Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Sep 23;15:334. doi: 10.1186/s12906-015-0861-7.

107. Tao L, Qu X, Zhang Y, Song Y, Zhang SX. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 10;2019:3192351. doi: 10.1155/2019/3192351.

108. Liposomal liver detox. Режим електронного доступу <https://biotus.ua/detoksikacija-pecheni-liposomal-liver-detox-pure-therapro-rx-120-vegetarianskih-kapsul.html?srsltid>. (останнє звернення 4.04.2025).

109. Jhajharia A, Singh S, Jana S, Ashdhir P, Nijhawan S. Intravenous versus oral 'L-ornithine-L-aspartate' in overt hepatic encephalopathy: a randomized comparative study. *Sci Rep*. 2024 May 24;14(1):11862. doi: 10.1038/s41598-024-62293-8.

110. Hu R. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arab J Gastroenterol*. 2024 May;25(2):84-92. doi: 10.1016/j.ajg.2024.01.006.

111. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis.* 2020 Jan;35(1):75-81. doi: 10.1007/s11011-019-00463-8.

112. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan 11;1(1):CD012967. doi: 10.1002/14651858.CD012967.pub2.

113. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023 Aug 18;15(16):3634. doi: 10.3390/nu15163634.

114. Торхова Т. Антраль — ефективний гепатопротекторний засіб для лікування хронічного гепатиту та цирозу печінки. Режим електронного доступу <https://health-ua.com/article/19244-antral-effektivnyj-gepatoprotekturnyj-sposob-dlya-lecheniya-hronicheskogo> (останнє звернення 4.04.2025).

115. Thilagavathi R, Begum SS, Varatharaj SD, Balasubramaniam AK, George JS, Selvam C. Recent insights into the hepatoprotective potential of medicinal plants and plant-derived compounds. *Phytother Res.* 2023 May;37(5):2102-2118. doi: 10.1002/ptr.7821.

116. Muhammad A, Tariq K, Kaneez F, Qurat A, Ain Ul, Muhammad O, et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions. *Phytother Res.* 2017;31:1-17. doi:10.1002/ptr.5957.

117. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda AA, Khan TJ, et al. Impact of Silymarin Supplements on Liver Enzyme Levels: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Oct 24;15(10):e47608. doi: 10.7759/cureus.47608.

118. Nawaz A, Zaib S, Khan I, Ahmed A, Shahzadi K, Riaz H. Silybum marianum: An Overview of its Phytochemistry and Pharmacological Activities with Emphasis on Potential Anticancer Properties. *Anticancer Agents Med Chem.* 2023;23(13):1519-1534. doi: 10.2174/1871520623666230412111152.

119. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Antioxidant Effects of Schisandra chinensis Fruits and Their Active Constituents. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 18;10(4):620. doi: 10.3390/antiox10040620.

120. Bak J, Lee SJ, Kim TW, Hwang S, Park MJ, Arunachalam R, et al. Schisandrol A and gomisin N from Schisandra chinensis extract improve hypogonadism via anti-oxidative stress in TM3 Leydig cells. *Nutr Res Pract*. 2023 Feb;17(1):1-12. doi: 10.4162/nrp.2023.17.1.1.

121. Juan S, Lee JH, Won SJ, Oh S, Ha MS. Effect of Saengmaeksan on Fatigue, Liver Function, and Immunity Combined with High-Intensity Training. *J Immunol Res*. 2023 Jun 30;2023:3269293. doi: 10.1155/2023/3269293. PMID: 37425492;

122. Nder AE. Efficacy of methanol-water extract of Inula helenium root against oxidative DNA damage. *J Tradit Chin Med*. 2021 Apr;41(2):293-300.

123. Popovych V, Koshel I, Malofiichuk A, Pyletska L, Semeniuk A, Filippova O, et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019 Mar-Apr;40(2):265-273. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.

124. Zhao S, Zhang J, Liu X, Guo K, Wang X. External application of dandelion combined with borneol effectively reduced pain and facial swelling after jaw surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 22;102(38):e35258. doi: 10.1097/MD.00000000000035258.

125. Porro C, Benameur T, Cianciulli A, Vacca M, Chiarini M, De Angelis M, et al. Functional and Therapeutic Potential of Cynara scolymus in Health Benefits. *Nutrients*. 2024 Mar 17;16(6):872. doi: 10.3390/nu16060872.

126. Fogacci F, Rizzoli E, Giovannini M, Bove M, D'Addato S, Borghi C, et al. Effect of Dietary Supplementation with Eufortyn® Colesterolo Plus on Serum

Lipids, Endothelial Reactivity, Indexes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Systemic Inflammation in Healthy Subjects with Polygenic Hypercholesterolemia: The ANEMONE Study. *Nutrients*. 2022 May 18;14(10):2099. doi: 10.3390/nu14102099.

127. Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. WITHDRAWN: Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 19;2016(5):CD003335. doi: 10.1002/14651858.CD003335.pub4.

128. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, et al. Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:891822. doi: 10.3389/fimmu.2022.891822.

129. Dehzad MJ, Ghalandari H, Amini MR, Askarpour M. Effects of curcumin/turmeric supplementation on liver function in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2023 Jun;74:102952. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102952.

130. Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Ippoliti I, Menniti-Ippolito F, Gallo E. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Mar;87(3):741-753. doi: 10.1111/bcp.14460.

131. Hooshmandi H, Ghadiri-Anari A, Ranjbar AM, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M, Nadjarzadeh A. Effects of licorice extract in combination with a low-calorie diet on obesity indices, glycemic indices, and lipid profiles in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ovarian Res*. 2024 Jul 30;17(1):157. doi: 10.1186/s13048-024-01446-9.

132. Zabihi M, Hatefi B, Ardakani ME, Ranjbar AM, Mohammadi F. Impact of licorice root on the burn healing process: A double-blinded randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2023 May;73:102941. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102941.

133. Sarker U, Iqbal MA, Hossain MN, Oba S, Ercisli S, Muresan CC, et al. Colorant Pigments, Nutrients, Bioactive Components, and Antiradical Potential of Danta Leaves (*Amaranthus lividus*). *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 20;11(6):1206. doi: 10.3390/antiox11061206.
134. Durhan B, Yalçın E, Çavuşoğlu K, Acar A. Molecular docking assisted biological functions and phytochemical screening of *Amaranthus lividus* L. extract. *Sci Rep*. 2022 Mar 12;12(1):4308. doi: 10.1038/s41598-022-08421-8.
135. Asif M, Yousaf HM, Saleem M, Hussain L, Mahrukh, Zarzour RA, et al. *Raphanus sativus* Seeds Oil Arrested in vivo Inflammation and Angiogenesis through Down-regulation of TNF- α . *Curr Pharm Biotechnol*. 2022;23(5):728-739. doi: 10.2174/1389201022666210702120956.
136. Park WY, Song G, Noh JH, Kim T, Kim JJ, Hong S, et al. Raphani Semen (*Raphanus sativus* L.) Ameliorates Alcoholic Fatty Liver Disease by Regulating De Novo Lipogenesis. *Nutrients*. 2021 Dec 13;13(12):4448. doi: 10.3390/nu13124448..
137. Gao L, Li H, Li B, Shao H, Yu X, Miao Z, et al. Traditional uses, phytochemistry, transformation of ingredients and pharmacology of the dried seeds of *Raphanus sativus* L. (Raphani Semen), A comprehensive review. *J Ethnopharmacol*. 2022 Aug 10;294:115387. doi: 10.1016/j.jep.2022.115387.
138. Chularojmontri L, Nanna U, Tingpej P, Hansakul P, Jansom C, Wattanapitayakul S, et al. *Raphanus sativus* L. var. *caudatus* Extract Alleviates Impairment of Lipid and Glucose Homeostasis in Liver of High-Fat Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance in Mice. *Prev Nutr Food Sci*. 2022 Dec 31;27(4):399-406. doi: 10.3746/pnf.2022.27.4.399.
139. Zhang S, Kou X, Zhao H, Mak KK, Balijepalli MK, Pichika MR. *Zingiber officinale* var. *rubrum*: Red Ginger's Medicinal Uses. *Molecules*. 2022 Jan 25;27(3):775. doi: 10.3390/molecules27030775.

140. Gumbarewicz E, Jarzab A, Stepulak A, Kukula-Koch W. Zingiber officinale Rosc. in the Treatment of Metabolic Syndrome Disorders-A Review of In Vivo Studies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 8;23(24):15545. doi: 10.3390/ijms232415545.

141. Zhou Q, Peng Y, Chen F, Dai J. Ginger supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Afr Health Sci.* 2023 Mar;23(1):614-621. doi: 10.4314/ahs.v23i1.65.

142. Verma N, Aggarwal N, Sood P. Exploring the phytochemistry and biological potential of *Tagetes minuta* (L.): a comprehensive review. *S Afr J Bot.* 2024;168:175-195. doi:10.1016/j.sajb.2024.03.004.

143. Aati HY, Emam M, Al-Qahtani J, Aati S, Aati A, Wanner J, et al. Chemical Composition of *Tagetes patula* Flowers Essential Oil and Hepato-Therapeutic Effect against Carbon Tetrachloride-Induced Toxicity (In-Vivo). *Molecules.* 2022 Oct 25;27(21):7242. doi: 10.3390/molecules27217242.

144. Olmedilla-Alonso B, Granado-Lorencio F, Castro-Feito J, Herrero-Barbudo C, Blanco-Navarro I, Estévez-Santiago R. Bioavailability of Lutein from Marigold Flowers (Free vs. Ester Forms): A Randomised Cross-Over Study to Assess Serum Response and Visual Contrast Threshold in Adults. *Nutrients.* 2024 May 8;16(10):1415. doi: 10.3390/nu16101415.

145. Limsuwan S, Awaeloh N, Na-Phatthalung P, Kaewmanee T, Chusri S. Exploring Antioxidant Properties of Standardized Extracts from Medicinal Plants Approved by the Thai FDA for Dietary Supplementation. *Nutrients.* 2025 Mar 4;17(5):898. doi: 10.3390/nu17050898.

146. Cerrón-Mercado F, Perez-Alvarez JA, Nolzco-Cama D, Salva-Ruiz B, Tellez-Monzon L, Fernández-López J, et al. Chemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Activities of Essential Oil Obtained from Chincho (*Tagetes elliptica* Sm) Leaves Grown in the Peruvian Andes. *Foods.* 2023 Feb 20;12(4):894. doi: 10.3390/foods12040894.

147. Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D*. 2016 Dec;16(4):303-316. doi: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590; PMCID: PMC5114206.

148. Сенюк І. В., Кравченко В. М., Ткаченко О. В. Вивчення антиоксидантної та антицитолітичної активності екстракту з листя сливи домашньої. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2022, Т. 26, №1. С. 12-16. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-02

149. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(suppl 1):e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238.

150. Mota-Rojas D, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Lecona-Butrón H, Martínez-Burnes J, Mora-Medina P, et al. Infrared thermal imaging associated with pain in laboratory animals. *Exp Anim*. 2021 Feb 6;70(1):1-12. doi: 10.1538/expanim.20-0052.

151. Ballotin VR, Bigarella LG, Brandão ABM, Balbinot RA, Balbinot SS, Soldara J. Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 16;9(20):5490-5513. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5490.

152. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. За ред. О.В.Стефанова. Київ: Авіцена. 2001. 528 с.

153. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник. За ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 2012. 764 с.

154. Makin A, Williams R. Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose. *QJM*. 2000;93(6):341-349. doi:10.1093/qjmed/93.6.341.

155. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(18):2247-2252. doi:10.1001/archinte.161.18.2247.

156. Aprioku J, Gospel P. Concurrent administration of acetaminophen and ethanol: impact on mouse liver and testis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(6):1065-1074. doi:10.1515/jbcpp-2020-0136.

157. Pendo OQ. Effects of paracetamol on the liver and kidney functions of a rat model following prolonged alcohol administration [dissertation]. Nairobi: Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, Kenyatta University; 2021. 99 p. Available from: <https://ir-library.ku.ac.ke/server/api/core/bitstreams/28bf6508-a5f8-4b67-9ea0-c810b3e3442f/content>.

158. Sinclair JF, Szakacs JG, Wood SG, Kostrubsky VE. Acetaminophen hepatotoxicity precipitated by short-term treatment of rats with ethanol and isopentanol: protection by triacetyloleandomycin. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(4):445-454. doi:10.1016/s0006-2952(99)00349-4.

159. Golla V, Sampath SK, Ranajit KK. Hepatoprotective activity of aqueous bark extract of *Alstonia scholaris* in paracetamol and ethanol induced liver damage in albino Wistar rats. *World J Pharm Res.* 2014;3:1200-1220.

160. Gasmi B, Kleiner DE. Liver histology: diagnostic and prognostic features. *Clin Liver Dis.* 2020;24(1):61-74. doi:10.1016/j.cld.2019.09.004.

161. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222-1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014.

162. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-1044. doi:10.1002/hep.22742.

163. Liu Y, Chen W. A SAS macro for testing differences among three or more independent groups using Kruskal-Wallis and Nemenyi tests. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2012 Feb;32(1):130-134. doi: 10.1007/s11596-012-0023-9.

164. Zhu Y, Wang D, Zhou S, Zhou T. Hypoglycemic effects of *Gynura divaricata* (L.) DC polysaccharide and action mechanisms via modulation of gut microbiota in diabetic mice. *J Agric Food Chem*. 2024;72(17):9893-9905. doi:10.1021/acs.jafc.4c00626.

165. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978;86(1):271-278. doi:10.1016/0003-2697(78)90342-1.

166. Verbunt RJ, van Dockum WG, Bastiaanse EM, et al. Glutathione disulfide as an index of oxidative stress during postischemic reperfusion in isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem*. 1995;145(1):85-93. doi:10.1007/BF00926745.

167. Longnecker DS. Anatomy and histology of the pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2021;1:14-20. doi:10.3998/panc.2021.01.

168. Naser RA, Almaliki SH, Zghair FS, Al-Ezzy AI. Study of morphological and histological properties of the pancreas in crow and Iraqi black partridge. *Open Vet J*. 2024;14(10):2634-2641. doi:10.5455/OVJ.2024.v14.i10.13.

169. Eluwa ME, Ifegwu NO, Ekanem TB, Akpantah AO. Histological studies of the pancreas of Wistar rats following administration of *Nicotiana tabacum*. *Glob J Pure Appl Sci*. 2008;14(3):339-342. doi:10.4314/gjpas.v14i3.16818

170. Anggraeni IG, Wahid RA, Marfu'ah N. Pancreatic histological studies in mice induced by alloxan and steeping okra coffee (*Abelmoschus esculentus* [L.] Moench). *Pharm Educ*. 2022;22(2):213-217. doi:10.46542/pe.2022.222.213217.

171. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики: навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Українська медична стоматологічна академія. Полтава; 2017

172. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабіч ПН. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із використанням Excel. 2-е вид., перероб. і доп. Київ: МОРІОН; 2001. 408 с.

173. Cai X, Cai H, Wang J, Yang Q, Guan J, Deng J, Chen Z. Molecular pathogenesis of acetaminophen-induced liver injury and its treatment options. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2022 Apr 15;23(4):265-285. doi: 10.1631/jzus.B2100977.

174. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*. 2018 Jul;17:274-283. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019.

175. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 23;2(2):CD003328. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.

176. Chao X, Wang H, Jaeschke H, Ding WX. Role and mechanisms of autophagy in acetaminophen-induced liver injury. *Liver Int*. 2018 Aug;38(8):1363-1374. doi: 10.1111/liv.13866.

177. Stine JG, Chalasani NP. Drug hepatotoxicity: environmental factors. *Clin Liver Dis*. 2017;21(1):103-13. doi:10.1016/j.cld.2016.08.008.

178. Saran C, Brouwer KL. Hepatic bile acid transporters and drug-induced hepatotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2023;51(7-8):405-13. doi:10.1177/01926233231212255.

179. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest*. 2024 Feb 1;134(3):e176345. doi:10.1172/JCI176345.

180. Alvarado-Tapias E, Pose E, Gratacós J, Clemente-Sánchez A, López-Pelayo HH, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: natural history, management and novel targeted therapies. *Clin Mol Hepatol*. 2024 Oct 31. doi:10.3350/cmh.2024.0709.

181. Alvarado-Tapias E, LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2024 Jan 12;81(1):34. doi: 10.1007/s00018-023-05061-7.

182. Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, Kumar S, Sharma PC, Singh G, et al. Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin. *Molecules*. 2022;27(16):5327. doi:10.3390/molecules27165327.

183. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda AA, Khan TJ, et al. Impact of silymarin supplements on liver enzyme levels: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(10):e47608. doi:10.7759/cureus.47608.

184. Sosnowski K, Nehring P, Przybyłkowski A. Pancreas and adverse drug reactions: a literature review. *Drug Saf*. 2022;45(9):929-39.

185. Zych M, Wojnar W, Kielanowska M, Folwarczna J, Kaczmarczyk-Sedlak I. Effect of Berberine on Glycation, Aldose Reductase Activity, and Oxidative Stress in the Lenses of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats In Vivo-A Preliminary Study. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 16;21(12):4278. doi: 10.3390/ijms21124278.

186. Zou XR, Zhan LR, Chen L, Long QH, Yuan J, Wang L, et al. Influence of the Klotho/FGF23/Egr1 signaling pathway on calcium-phosphorus metabolism in diabetic nephropathy and the intervention of Shenyuan granules. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Nov-Dec;33(6):1695-1702. doi: 10.23812/19-207-A.

187. Курило XI, Вольська АС, Кліщ ІМ. Сучасні підходи до фармакологічної корекції метаболічних зрушень при цукровому діабеті типу 2. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біол.*, 2019. 3(77):71-80.

188. Zhu Y, Devi S, Kumar M, Dahiya RS. Evaluation of gamma amino butyric acid (GABA) and glibenclamide combination therapy in streptozotocin induced diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(11):2005-16.

189. Zygula A, Kosinski P, Zwierzchowska A. Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:72-80.

190. Zorena K, Jaskulak M, Michalska M. Air pollution, oxidative stress, and the risk of development of type 1 diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1908.

191. Агаджанова СМ. Вплив ембріонального протипухлинного модулятора Мкртчяна на інсулярний апарат, а також гістологічну структуру підшлункової залози щурів при стрептозотоциновому діабеті. Ліки України плюс. 2012. 1-2(9-10):88-91.

192. Spasov A. A., Lenskaya K. V., Snigur G. L. Effect of limigliodol on morphological features of the islet apparatus of the pancreas in animals with streptozotocin diabetes mellitus. // Bulletin of VOLGMU. - 2015, № 1 (53). P. 62-65.

193. Spasov AA, Lenskaya KV, Snigur GL. Effect of limigliodol on morphological features of the islet apparatus of the pancreas in animals with streptozotocin diabetes mellitus. Bull VOLGMU. 2015;1(53):62-5.

194. Shetty R, Basheer FT, Poojari PG, Thunga G, Chandran VP, Acharya LD. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. Diabetes Metab Syndr. 2022 Mar;16(3):102427. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102427..

195. Madhushika MT, Weerathna TP, Liyanage PLGC, Jayasinghe SS. Evolution of adverse drug reactions reporting systems: paper based to software based. Eur J Clin Pharmacol. 2022 Sep;78(9):1385-1390. doi: 10.1007/s00228-022-03358-3.

196. Mifsud NA, Illing PT, Lai JW, Fettke H, Hensen L, Huang Z, et al. Carbamazepine Induces Focused T Cell Responses in Resolved Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Cases But Does Not Perturb the Immunoepitome for T Cell Recognition. Front Immunol. 2021 Apr 12;12:653710. doi: 10.3389/fimmu.2021.653710.

197. Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, Benanti G, Bagnasco D, Nannipieri S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. Microorganisms. 2023 Jan 30;11(2):346. doi: 10.3390/microorganisms11020346.

198. About VigiBase . ресурс электронного доступа <https://who-umc.org/vigibase-search-services/about-vigibase/> (дата останнього звернення 25.06.2025)

199. Kolupoti A, Chakraborty A, Shahistha K. ADR in Journals: Are They Translated into Regulatory Frameworks? *Curr Drug Saf.* 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574886316666210609115148.

200. Suleiman AK. Improving ADR reporting in Jordan: a qualitative exploration of pharmacists' perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2025 Jan 6;11:1513611. doi: 10.3389/fmed.2024.1513611.

201. Farhane-Medina NZ, Luque B, Tabernero C, Castillo-Mayén R. Factors associated with gender and sex differences in anxiety prevalence and comorbidity: A systematic review. *Sci Prog.* 2022 Oct-Dec;105(4):368504221135469. doi: 10.1177/00368504221135469.

202. Ortíz de Frutos J, Carretero G, de Lucas R, Puig S, Serra E, Gómez Castro S, et al. Comorbidity identification and referral in atopic dermatitis: a consensus document. *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2643-2653. doi: 10.1080/09546634.2022.2067815.

203. Hanafy S, Xiong C, Chan V, Sutton M, Escobar M, Colantonio A, et al. Comorbidity in traumatic brain injury and functional outcomes: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Aug;57(4):535-550. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06491-1..

204. Ricarte M, Tagkalidou N, Bellot M, Bedrossiantz J, Prats E, Gomez-Canela C, et al. Short- and Long-Term Neurobehavioral Effects of Developmental Exposure to Valproic Acid in Zebrafish. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 13;25(14):7688. doi: 10.3390/ijms25147688.

205. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res.* 2021 Jul 15;11(7):3461-3474.

206. Teschke R, Danan G. Advances in Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Issues: New Clinical and Mechanistic Analysis Due to Roussel Uclaf

Causality Assessment Method Use. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 29;24(13):10855. doi: 10.3390/ijms241310855.

207. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol.* 2020 Oct;94(10):3381-3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1.

208. Марчишин СМ, Галевич ГБ, Цубанова НА, Васенда ММ, Волощук НІ, Слободянюк ЛВ, Будняк ЛІ. Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих. Патент на корисну модель UA № 158450. Україна; МПК А61К36/18, А61Р1/16. Заявник та патентовласник: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. № u202400046; заявл. 02.01.2024; опубл. 12.02.2025, бюл. № 7/2025. Доступно: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1841728/>

209. Sukumaran D, Usharani P, Paramjyothi GK, Subbalaxmi MVS, Sireesha K, Abid Ali M. A study to evaluate the hepatoprotective effect of N- acetylcysteine on anti tuberculosis drug induced hepatotoxicity and quality of life. *Indian J Tuberc.* 2023 Jul;70(3):303-310. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.05.012.

210. Цубанова НА, Волощук НІ, Галевич ГБ. Скринінгові дослідження пошуку оптимальної дози екстракту трави *Tagetes patula* L. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2026;(1):2825-2834. doi:10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2825-2834.

211. Rahayu I, Arfian N, Kustanti CY, Wahyuningsih MSH. The effectiveness of antioxidant agents in delaying progression of diabetic nephropathy: A systematic review of randomized controlled trials. *Bioimpacts.* 2024 Jun 19;15:30129. doi: 10.34172/bi.30129.

212. Huang Q, An Z, Xin X, Gou X, Tian X, Hu Y, et al. The Effectiveness of Curcumin, Resveratrol, and Silymarin on MASLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Food Sci Nutr.* 2024 Nov 14;12(12):10010-10029. doi: 10.1002/fsn3.4595.

213. Zare Mehrjerdi P, Asadi S, Ehsani E, Askari VR, Baradaran Rahimi V. Silibinin as a major component of milk thistle seed provides promising influences against diabetes and its complications: a systematic review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Oct;397(10):7531-7549. doi: 10.1007/s00210-024-03172-x..

214. Li BY, Xi Y, Liu YP, Wang D, Wang C, Chen CG, et al. Effects of *Silybum marianum*, *Pueraria lobate*, combined with *Salvia miltiorrhiza* tablets on non-alcoholic fatty liver disease in adults: A triple-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2024 Oct;63:2-12. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.06.003.

215. Wang Y, Yang W, Yang Y, Liu X, Peng L, Huang Q, et al. Evidence construction of Silibinin capsules against alcoholic liver disease based on a meta-analysis and systematic review. *Front Pharmacol.* 2025 Feb 4;16:1516204. doi: 10.3389/fphar.2025.1516204.

216. Riaz M, Ahmad R, Rahman NU, Khan Z, Dou D, Sechel G, et al. Traditional uses, Phyto-chemistry and pharmacological activities of *Tagetes Patula* L. *J Ethnopharmacol.* 2020 Jun 12;255:112718. doi: 10.1016/j.jep.2020.112718.

217. Hassanpour SH, Doroudi A. Review of the antioxidant potential of flavonoids as a subgroup of polyphenols and partial substitute for synthetic antioxidants. *Avicenna J Phytomed.* 2023;13:354-76.

218. Sandoval-Ramírez BA, Catalán Ú, Pedret A, Valls RM, Motilva MJ, Rubió L, et al. Exploring the effects of phenolic compounds to reduce intestinal damage and improve the intestinal barrier integrity: a systematic review of in vivo animal studies. *Clin Nutr.* 2021;40:1719-32.

219. Gulcin İ. Antioxidants: a comprehensive review. *Arch Toxicol.* 2025 May;99(5):1893-1997. doi: 10.1007/s00204-025-03997-2.

220. Sneddon LU, Halsey LG, Bury NR. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *J Exp Biol.* 2017;220(1):3007-16. doi:10.1242/jeb.147058.

221. Bohatu, S. I., Prystupa, B. V., & Rozhkovskiy, Y. V. (2024). Phytochemistry analysis and medicinal use of plants of the genus *Tagetes*. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*, (2), 73-91. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.24.06>

222. Wang X, Xue Y, Zhu H, Zhang J, Li M, Ge W, et al. Ferulic Acid in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Randomized Controlled Study. *J Cosmet Dermatol*. 2025 Jan;24(1):e16611. doi: 10.1111/jocd.16611.

223. Shen Z, Wu Y, Zhou L, Wang Q, Tang Y, Sun Y, et al. The efficacy of sodium ferulate combination therapy in coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2023 Jul;115:154829. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154829.

224. Kim J, Lee SG, Boo J, Kim H, Hwang S, Liu C, et al. Fractional microneedle radiofrequency with the application of vitamin C, E, and ferulic acid serum for neck skin rejuvenation: a prospective, double-blinded, split-neck, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2025 Dec;36(1):2504655. doi: 10.1080/09546634.2025.2504655. Epub 2025 Jun 4. PMID: 40464749.

225. Karademir Y, Mackie A, Tuohy K, Dye L. Effects of Ferulic Acid on Cognitive Function: A Systematic Review. *Mol Nutr Food Res*. 2024 Jul;68(13):e2300526. doi: 10.1002/mnfr.202300526.

226. Kim J, Kim J, Lee YI, Almurayshid A, Jung JY, Lee JH. Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, vitamin E, and ferulic acid after Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Oct;19(10):2576-2582. doi: 10.1111/jocd.13323.

227. Mir R, Argal S, Ahanger M, Tomar N, Agarwal R. Variation in phenolic compounds, antioxidant activity and osmotica of different cultivars of *Tagetes erecta* L. at different growth stages and effect of its leachates on germination and growth of wheat (*Triticum aestivum* L.). *J Plant Growth Regul*. 2022;41. doi:10.1007/s00344-021-10348-9.

228. Krzywińska A, Frąszczak B, Gąsecka M, Magdziak Z, Kleiber T. The Content of Phenolic Compounds and Organic Acids in Two *Tagetes patula* Cultivars Flowers and Its Dependence on Light Colour and Substrate. *Molecules*. 2022 Jan 14;27(2):527. doi: 10.3390/molecules27020527.

229. Hajiluian G, Karegar SJ, Shidfar F, Aryaeian N, Salehi M, Lotfi T, et al. The effects of Ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2, 3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2023 Dec;121:155094. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155094.

230. Deepika, Dakal TC, Richa, Maurya PK. Ellagic acid displays a protective effect on red blood cell membrane during aging in humans. *Indian J Clin Biochem*. 2024. doi:10.1007/s12291-024-01244-6.

231. Duan J, Li Y, Gao H, Yang D, He X, Fang Y, et al. Phenolic compound ellagic acid inhibits mitochondrial respiration and tumor growth in lung cancer. *Food Funct*. 2020 Jul 1;11(7):6332-6339. doi: 10.1039/d0fo01177k.

232. Цубанова НА, Волощук НІ, Галевич ГБ. Вивчення гострої токсичності екстракту трави *Tagetes patula* L. В: Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації: матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю; 2023 жовт. 25–26; Харків. Харків: НФаУ; 2023. с. 210

233. Галевич ГБ. Дослідження токсикологічного профілю екстракту трави *Tagetes patula* L. В: Перший крок в науку – 2023: матеріали XX наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю; 2023 квіт. 21–22; Вінниця. Вінниця; 2023. с. 595–596

234. Berardi G, Tuckfield L, DelVecchio MT, Aronoff S. Differential Diagnosis of Acute Liver Failure in Children: A Systematic Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Nov;23(6):501-510. doi: 10.5223/pghn.2020.23.6.501.

235. Murphy V, Koea J, Srinivasa S. The efficacy and safety of acetaminophen use following liver resection: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2022 Jan;24(1):1-8. doi: 10.1016/j.hpb.2021.08.945.

236. Ali K, Chiang W, Wang JJ. On the Analytic Characteristics of Commercial Acetaminophen Assays in the United States. *J Appl Lab Med*. 2022 Oct 29;7(6):1311-1317. doi: 10.1093/jalm/jfac059. PMID: 35793236.

237. Alrashed M, Alyousef A, Badreldin HA, Bin Saleh K, Al Harbi S, Albekairy AM, et al. Comparison of Three-Bag Method Acetylcysteine Versus Two-Bag Method Acetylcysteine for the Treatment of Acetaminophen Toxicity: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2024 Dec 18;12(12):332. doi: 10.3390/diseases12120332.

238. Mullins ME, Yeager LH, Freeman WE. Metabolic and mitochondrial treatments for severe paracetamol poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Dec;58(12):1284-1296. doi: 10.1080/15563650.2020.1798979.

239. Singh AK, Verma S, Kumar-M P, Soni H, Sharma S, Sharma S, et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Nov;13(11):1253-1262. doi: 10.1080/17512433.2020.1835468.

240. Цубанова НА, Волощук Ні, Галевич ГБ. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2025;29(2):200-206. doi:10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05.

241. Tsubanova NA, Voloshchuk NI, Halevych NB. Effect of *Tagetes patula* L. extract on liver and pancreas histostructure in models of ethanol-paracetamol hepatitis and streptozotocin diabetes in rats. *Одеський медичний журнал*. 2025;(5):83-89. doi:10.32782/2226-2008-2025-5-14.

242. Seğmenoğlu MS, Koçer O, Sevindik M, Korkmaz N, et al. Antioxidant, antimicrobial, and antialzheimer activities of *Tagetes patula* (Asteraceae). *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım Ve Doğa Dergisi*. 2024;27(Ek Sayı 1 Suppl 1):205-12. doi:10.18016/ksutarimdog.vi.1455020.

243. Shilpa VS, Shams R, Dash KK, Pandey VK, Dar AH. Phytochemical properties, extraction, and pharmacological benefits of naringin: a review. *Molecules*. 2023;28(15):5623. doi:10.3390/molecules28155623.

244. Mohagheghzadeh A, Badr P, Mohagheghzadeh A, Hemmati S. *Hypericum perforatum* L. and the underlying molecular mechanisms for its cholaretic, cholagogue, and regenerative properties. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6):887. doi:10.3390/ph16060887.

245. Mighani S, Samimi R, Nooshabadi MR, Farzam SA, Haghghian HK, Javadi M. A randomized double-blind clinical trial investigating the effects of ellagic acid on glycemic status, liver enzymes, and oxidative stress in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Complement Med Ther*. 2025 Jan 30;25(1):33. doi: 10.1186/s12906-025-04759-4. PMID: 39885430; PMCID: PMC11780998.

246. Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology, *European Journal of Internal Medicine*, Vol. 22, Issue 1, 2011, P. 20-25, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.09.004>.

247. Barreto SG. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients: a single-centre experience from Australia. *J Pancreas*. 2011;12(6):581-5.

248. Цубанова НА, Волощук Ні, Галевич ГБ. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024;(4):149-156. doi:10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971.

249. Yoon DS, Cho SY, Yoon HJ, Kim SR. Protective effects of p-coumaric acid against high-fat diet-induced metabolic dysregulation in mice. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:111969. doi:10.1016/j.biopha.2021.111969.

250. Nguyen LV, Nguyen KDA, Ma CT. p-Coumaric acid enhances hypothalamic leptin signaling and glucose homeostasis in mice via differential effects on AMPK activation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1431. doi:10.3390/ijms22031431.

251. Ghazae H, Raouf Sheibani A, Mahdian H, Gholami S, Askari VR, Baradaran Rahimi V. Ellagic acid as potential therapeutic compound for diabetes and its complications: a systematic review from bench to bed. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Dec;397(12):9345-9366. doi: 10.1007/s00210-024-03280-8.

252. Yamada S, Warashina T, Shirota O, et al. Identification of sinapic acid derivatives from petit vert leaves and their effects on glucose uptake in C2C12 murine myoblasts. *Biomolecules.* 2024;14(10):1246. doi:10.3390/biom14101246.

253. Naz R, Saqib F, Awadallah S, et al. Food polyphenols and type II diabetes mellitus: pharmacology and mechanisms. *Molecules.* 2023;28(10):3996. doi:10.3390/molecules28103996.

254. Цубанова НА, Волощук НІ, Галевич ГБ. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023;17(5):338–347. doi:10.33250/17.04.338.

255. Цубанова НА, Волощук НІ, Галевич ГБ. Гістологічне дослідження підшлункової залози за умов фармакокорекції експериментального цукрового діабету екстрактом трави *Tagetes patula* L. В: Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2024 квіт. 9–12; Одеса. Одеса; 2024. с. 263–265

256. Цубанова НА, Галевич ГБ. Застосування лікарської рослинної сировини у терапії захворювань печінки. В: Хімія природних сполук: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2022 жовт. 27–28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 143–144

257. Цубанова НА, Волощук Ні, Галевич ГБ. Дослідження органопротекторної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. В: Експериментальна та клінічна фармакологія: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю кафедри фармакології НФаУ; 2024 жовт. 23–24; Харків. Харків; 2024. с. 122–123

258. Цубанова НА, Волощук Ні, Галевич ГБ. Вивчення впливу екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі стрептозотоцинового діабету. В: Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації: матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю; 2024 жовт. 29–30; Харків. Харків; 2024. с. 278–279

259. Atashbar S, Sabzalipour T, Salimi A. Stabilization of Mitochondrial Function by Ellagic Acid Prevents Celecoxib-induced Toxicity in Rat Cardiomyocytes and Isolated Mitochondria. *Drug Res (Stuttg)*. 2021 Apr;71(4):219-227. doi: 10.1055/a-1308-1585.

260. Jamshidi Z, Roohbakhsh A, Karimi G. An overview on the protective effects of ellagic acid against heavy metals, drugs, and chemicals. *Food Sci Nutr*. 2023 Sep 26;11(12):7469-7484. doi: 10.1002/fsn3.3704.

261. Rahmani S, Roohbakhsh A, Hasani Nourian Y, Karimi G. The Protective Effect of Ellagic Acid and Its Metabolites Against Organ Injuries: A Mitochondrial Perspective. *Food Sci Nutr*. 2025 Apr 9;13(4):e70077. doi: 10.1002/fsn3.70077.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2023). Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 17(5), 338–347. DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>. (Фахове видання України категорії Б).

Цубанова Н.А. - участь в розробці дизайну дослідження, аналізі отриманих результатів;

Волощук Н.І. - нагляд та адміністрування проекту, редагування рукопису статті.

2. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971> (Фахове видання України категорії Б).

Цубанова Н.А. - участь в розробці дизайну дослідження, визначення експериментальних груп валідації отриманих результатів;

Волощук Н.І. - участь в систематизації отриманих даних, редагування рукопису статті.

3. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2025). Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного*

університету, 29(2), 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05) (**Фахове видання України категорії Б**).

Цубанова Н.А. - розробка наукової концепції дослідження, участь в узагальненні та систематизації отриманих даних;

Волощук Н.І. - участь в аналізі та інтепретації результатів, редагування рукопису статті.

4. Tsubanova, N.A., Voloshchuk, N.I., **Halevych, H.B.** (2025). Effect of *Tagetes patula* L. extract on liver and pancreas histostructure in models of ethanol-paracetamol hepatitis and streptozotocin diabetes in rats. Одеський медичний журнал, №5(196). С.83-89. DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-14> (**Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4**).

Цубанова Н.А. – концептуалізація дослідження, робота з літературними джерелами, формальний аналіз та валідація;

Волощук Н.І. – допомога в роботі над інтерпретацією отриманих результатів, адміністрування проекту, редагування рукопису статті.

5. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., & Галевич, Г. Б. (2026). Скринінгові дослідження пошуку оптимальної дози екстракту трави *Tagetes patula* L. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, (1), 2825–2834. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2825-2834](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2825-2834) (**Фахове видання України категорії Б**).

Цубанова Н.А. - розробка наукової концепції дослідження, участь в систематизації отриманих даних;

Волощук Н.І. - участь в аналізі та інтепретації одержаних даних, редагування рукопису статті.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Патент на корисну модель № 158450 Україна, МПК А61К36/18 А61Р1/16. *Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції*

з трави чорнобривців розлогих / Марчишин, С.М., Галевич, Г.Б., Цубанова, Н.А., Васенда, М.М., Волощук, Н.І., Слободянюк, Л.В., Будняк, Л.І. заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. - № и 202400046; заявл. 02.01.2024; опубл. 12.02.2025, бюл. № 7/2025. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1841728/>

Марчишин С.М. – розробка наукової концепції, участь в розробці дизайну досліджень;

Цубанова Н.А. - участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів

Васенда, М.М. – підготовка матеріалу для фармакогностичних досліджень;

Волощук Н.І. – організація та проведення фармакологічних досліджень;

Слободянюк Л.В. – проведення фітохімічних досліджень;

Будняк Л.І. – допомога в проведенні фітохімічних досліджень.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Цубанова, Н.А., Галевич, Г.Б. (2022). Застосування лікарської рослинної сировини у терапії захворювань печінки. *Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук»*, Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р., с. 143–144. Тернопіль.

Цубанова Н.А. - концептуалізація дослідження та редагування рукопису тез.

8. Галевич, Г.Б. (2023). Дослідження токсикологічного профілю екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали XX наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21–22 квітня 2023 р., с. 595–596. Вінниця.

9. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2023). Вивчення гострої токсичності екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали науково-практичної Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 25–26 жовтня 2023 р., с. 210. Харків: НФаУ.

Цубанова Н.А. - участь в систематизації отриманих даних;

Волощук Н.І. - участь в аналізі результатів дослідження та редагування рукопису тез.

10. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Гістологічне дослідження підшлункової залози за умов фармакокорекції експериментального цукрового діабету екстрактом трави *Tagetes patula* L. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*, Одеса, 9–12 квітня 2024 р., с. 263–265. Одеса.

Цубанова Н.А. – допомога в проведенні дослідження та інтерпретація результатів;

Волощук Н.І. – редагування рукопису тез.

11. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Дослідження органопротекторної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри фармакології НФаУ «Експериментальна та клінічна фармакологія»*, Харків, 23–24 жовтня 2024 р., с. 125–127. Харків.

Цубанова Н.А. - участь в розробці дизайну дослідження, аналізі отриманих результатів;

Волощук Н.І. - участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів.

12. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2024). Вивчення впливу екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі стрептозотоцинового діабету. *Матеріали науково-практичної Internet-конференції з міжнародною*

участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації», Харків, 29–30 жовтня 2024 р., с. 278–279). Харків.

Цубанова Н.А. - участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів;

Волощук Н.І. – участь в аналізі отриманих результатів та редагування рукопису тез.

13. Цубанова, Н.А., Волощук, Н.І., Галевич, Г.Б. (2025). Антиоксидантний потенціал екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов експериментальної коморбідної патології у щурів. *Матеріали науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»* Харків, 28 жовтня 2025 р., с. 280. Харків.

Цубанова Н.А. - розробка наукової ідеї, участь в систематизації отриманих даних;

Волощук Н.І. - участь в розробці дизайну дослідження та аналізі результатів дослідження.

Апробація результатів дисертації:

- VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р.) – *публікація тез*;
- XX наукова конференція студентів та молодих учених «Перший крок в науку – 2023» (м. Вінниця 2023 р.) – виступ, *публікація тез*;
- Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (25-26 жовтня 2023 р., м. Харків) – *публікація тез*;

- Науково-практична internet-конференція «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (м. Харків, 2024 р.) – *публікація тез*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 9–12 квітня 2024 р.) – *публікація тез*;
- Міжнародна науково-практична конференція “Експериментальна та клінічна фармакологія”, присвячена 100-річчю кафедри фармакології НФаУ (23-24 жовтня 2024 р., м. Харків – *публікація тез*;
- Науково-практична internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (м. Харків, 2025 р.) – *публікація тез*.

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України закладу вищої освіти України, д.б.о.н., проф. КЛІЦІ І.М.



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
 3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у шурів // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського 2024-2025 навчального року.
 5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та антицитолітичну дії, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, протокол № 21 від „21” жовтня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою
д.фарм.н., проф.

Світлана МАРЧИШИН

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету



професор Олександр ГУДАР'ЯН

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотозин-індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
4. **Де і коли впроваджено:** у освітньо-науковий процес кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету у 2025 р.
5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та антицитолітичну дії, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету, протокол №4 від 27.11.2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології,
загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного
медичного університету
доцент

Антон ЛСВИХ

«Затверджую»

Директор ННЦ

«Інститут біології та медицини»

Київського національного

університету імені Тараса Шевченка



Дмитро ЛУКАШОВ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотин-індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка з „15” грудня 2025 р.
5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та

антицитолітичну дію, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка протокол №4 від „12” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

технології медичної діагностики та лікування

ННЦ «Інститут біології та медицини»

КНУ імені Тараса Шевченка

д.мед.н., проф.



Олександр МАЄВСЬКИЙ



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
проф. Погорілий В.В.

„ 18 ” _____ 12 _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
 3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотин-індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з грудня 2025 р.
 5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та антицитолітичну дії, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 8 від „ 11 ” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., доц.

Святослав СЕМЕНЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доц. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету з «01» грудня 2025 р.
5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та антицитолітичну дії, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, протокол № 8 від „16” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., проф.

Ігор ЗАМОРСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи КЗВО ЛОР
«Львівська медична академія
імені Андрея Крушинського»,
доц. Стоколос-Ворончук О.О.

„08” січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози»
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Галевич Галина Богданівна.
 3. **Джерела інформації:**
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту трави *Tagetes patula* L. на моделі парацетамол-етанолового гепатиту // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2025. – Т. 29, № 2. – С. 200–206. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-05)
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Дослідження фармакологічної дії екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов стрептозотоцинового діабету у щурів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – № 4. – С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14971>
 - Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Галевич Г. Б. Вплив екстракту трави *Tagetes patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоксичного індукованого ураження // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 338–347. – DOI: <https://doi.org/10.33250/17.04.338>
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес відділення післядипломної освіти з „5” січня 2026 р.
 5. **Результат впровадження:** згідно отриманих дисертанткою результатів встановлено спектр фармакологічної активності нового рослинного фітозасобу на основі сухого екстракту трави *Tagetes patula* L., а саме гепатопротекторну, панкреатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, антиатерогенну та антицитолітичну дії, що обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні відділення післядипломної освіти, протокол № 6 від „05” 01 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення післядипломної освіти



Ільчишин О.В.