

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Кириченко Інна Володимирівна

УДК: 615.322:615.451.1:57.084

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей
екстракту з трави маруни дівочої**

226 – Фармація, промислова фармація

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


_____ **І. В. Кириченко**

Науковий керівник Міщенко Оксана Яківна

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Кириченко І. В. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей екстракту з трави маруни дівочої. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

У дисертації Кириченко І. В. наведено результати вивчення фармакологічних властивостей (аналгетичних, протизапальних, токсикологічних та ефективності на моделі ад'ювантного артрити) густого водно-спиртового екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) (ГЕМД), що був видібраний за результатами скринінгових досліджень.

На першому етапі були досліджені маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД, що були отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Т. М. Гонтової та стандартизовані фармакопейними методами.

ЛЕМД являє собою в'язку масу темно-зеленого кольору зі специфічним запахом, яка розтягується у нитки і знову об'єднується у суцільну масу і стандартизований за вмістом партенолідіду – 6,48 % (не менше 2,5%).

ГЕМД – це темно-коричнева в'язка маса із сильним специфічним ароматом. Фенольний профіль ГЕМД було досліджено методом ВЕРХ і виявлено 12 сполук та визначено їх кількісний вміст. Загальна сума ідентифікованих сполук склала 72432,09 мкг/г кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становив $5,16 \pm 0,03\%$, а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту –

13,92 ± 0,02%.

Аналгетична активність досліджуваних екстрактів була вивчена на моделі термічного подразнення кінцівок у тесті «Гаряча пластина», для якої характерний переважно центральний механізм формування болю та на моделі хімічного подразнення «Оцтовокислі корчі», для якої характерний переважно периферичний механізм формування болю.

ГЕМД у інтервалі доз 25-100 мг/кг виявляв різну за виразністю аналгетичну дію. Найбільш фармакологічно активним ГЕМД був у дозі 50 мг/кг на рівні 31; 47 та 37% відповідно на першу, другу та третю годину тестування, що супроводжувалося статистично достовірним підвищенням часу до появи відповіді на ноцицептивну стимуляцію порівняно з вихідними даними. За величиною аналгетичного ефекту у дозі 50 мг/кг ГЕМД достовірно поступався ефекту метамізолу натрію на другу і на третю годину тестування і на другу годину – диклофенаку натрію ($p < 0,05$). У дозі 100 мг/кг ГЕМД виявляв вірогідну аналгетичну активність на рівні 19% лише на третю годину тестування. ГЕМД у найнижчій досліджуваній дозі 25 мг/кг не чинив достовірної дії.

Для ЛЕМД встановлена достовірна аналгетична активність ($p < 0,05$) у дозах 25 та 50 мг/кг відповідно на другу та третю годину тестування на рівні 32 та 27% (доза 25 мг/кг) і на першу та другу годину тестування на рівні 32 та 48% (доза 50 мг/кг). ЛЕМД у дозі 50 мг/кг виявляв більш швидкий аналгетичний ефект, порівняно з таким у дозі 25 мг/кг. Доза 100 мг/кг ЛЕМД виявилася неефективною. Як і ГЕМД, так і ЛЕМД за виразністю найвищої аналгетичної активності (47 та 48% на другу годину тестування) поступався обом препаратам порівняння синтетичного походження метамізолу натрію та диклофенаку натрію.

Отже, за результатами тесту «Гаряча пластина» встановлені найбільш ефективні дози ГЕМД та ЛЕМД – 50 мг/кг. Прослідковується тенденція більш швидкого аналгетичного ефекту при введенні ЛЕМД у дозі 50 мг/кг порівняно з ГЕМД в аналогічній дозі, що, ймовірно, пояснюється тим, що ліпофільні субстанції краще проникають через гематоенцефалічний бар'єр, і мають вплив на

процеси формування больової чутливості у центральних структурах мозку. Параболічний характер залежності «доза-аналгетичний ефект» ЛЕМД у цьому тесті, ймовірно, можливо пояснити особливостями фармакокінетики цього екстракту, що потребує подальшого вивчення.

Досліджувані нові засоби ГЕМД і ЛЕМД у найбільш активній дозі за аналгетичною активністю 50 мг/кг в тесті «Гаряча пластина» виявили в тесті «Оцтовокислі корчі» значний аналгетичний ефект на рівні 68,9% та 65,5%, що є достовірно нижчим за ефект диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг.

Отже, за результатами дослідження встановлені аналгетичні властивості досліджуваних засобів ГЕМД та ЛЕМД на моделях болю, в розвитку якого задіяні як центральні, так і периферичні механізми. Очевидно, що фармакологічна активність досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої забезпечується наявними БАР. Відомо, що ЛЕМД містить токофероли, 6,48 % лактону партеноліду, якому притаманні протизапальні та аналгетичні властивості. ГЕМД містить значну кількість гідроксикоричних кислот, серед яких домінують є 3,5-дикофеїлхінна, хлорогенова та 3,4-дикофеїлхінна кислоти (від 43 % до 50 % від усіх визначених речовин). Очевидно, що периферичний механізм аналгетичної дії екстрактів пов'язаний з виразною протизапальною дією: здатністю зменшувати набряк через гальмування вивільнення медіаторів запалення.

Отже, встановлено, що досліджувані ліпофільний (ЛЕМД) та гідрофільний (ГЕМД) екстракти трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) виявляють аналгетичну активність в тесті «Гаряча пластина» і найбільш ефективною дозою є 50 мг/кг, в якій вони на моделі «Оцтовокислі корчі» виявляють також виразну аналгетичну дію (достовірно зниження кількості корчів в 3,2 і в 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно під впливом ГЕМД і ЛЕМД порівняно з контролем).

З метою дослідження протизапальних властивостей досліджуваних екстрактів була використана модель зимозанового набряку лапи у щурів, в розвитку якого на ранній стадії (1–2 години набряку) задіяні біогенні аміни, серотонін, кініни і лейкотрієни, на більш пізній стадії (3 година набряку) – простагландини.

У результаті дослідження встановлено, що ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію (відповідно 18,9; 18,8; 9,9; 9,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), а ГЕМД виявив виразний протизапальний ефект (відповідно 36,6; 30,6; 33,1; 39,2% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), що зумовило його подальший вибір як перспективного для подальших досліджень. За виразністю протизапального ефекту ГЕМД не поступався препаратам порівняння інгібітору ліпоксигенази кверцетину (відповідно 34,0; 29,5; 21,0; 15,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку) та НПЗЗ диклофенаку натрію (відповідно 44,6; 50,3; 47,5; 51,1% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку).

Така динаміка протизапального ефекту ГЕМД (практично однаковий ефект впродовж всього періоду дослідження), ймовірно, свідчить про здатність біологічно активних речовин (БАР) цього екстракту гальмувати як вивільнення біогенних амінів, кінінів, лейкотрієнів, так і простагландинів. ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження.

Враховуючи вищенаведене, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як анальгетичну, так і протизапальну активність. За результатами дослідження протизапальної активності загальновідома динаміка вивільнення медіаторів на моделі карагенінового набряку, дозволяє припустити механізм дії досліджуваних засобів за величиною пригнічення набряку на певний термін його розвитку. Встановлена виразна протизапальна активність ГЕМД на моделях карагенінового (відповідно 71,0; 66,7; 73,2; 78,3 та 11,3% на 0,5; 1; 2; 3 та 4 год. набряку) та гістамінового набряків (відповідно 57,8; 51,8; 49,1% на 0,5; 1; 1,5 год. набряку), що свідчить про його гальмівний вплив на медіатори ранньої фази запального процесу (гістамін, серотонін, кінініни) так і пізньої (ПГ, оксид азоту). За виразністю протизапальної дії на моделях карагенінового та гістамінового набряків на більшості термінів дослідження ГЕМД не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину, лоратадину. Протизапальна активність досліджуваного екстракту мала таку ж динаміку, як у антиліпооксигеназного засобу кверцетину.

Враховуючи вищевказане можна зробити висновки, що досліджуваний екстракт пригнічує як медіатори ранньої фази запального процесу (гістамін, серотонін, кінініни, лейкотрієни), так і пізньої (ПГ, оксид азоту) та не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину.

Визначені у попередніх дослідженнях виразні протизапальні та аналгетичні властивості ГЕМД стали підґрунтям для дослідження його ефективності за умови експериментального ад'ювантного артриту (АДА) у щурів, тобто хронічного запалення.

На моделі АДА у щурів встановлено, що досліджуваний густий екстракт з трави маруни дівочої виявляє виразну протизапальну дію, про що свідчить зниження величини набряку (починаючи з 10 доби ефективність ГЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на рівні 32 %), величини основних показників запалення: С-реактивного білку (відповідно $17,33 \pm 2,11$ проти $34,67 \pm 3,71$ г/л ($p < 0,05$) на 14 добу, $14,67 \pm 2,47$ проти $32,0 \pm 4,00$ г/л ($p < 0,05$) на 28 добу), а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини: сіалових кислот ($2,18 \pm 0,06$ проти $4,05 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$) та лужної фосфатази до рівня інтактних тварин ($3,04 \pm 0,17$ проти $5,63 \pm 0,21$ мккат/л, $p < 0,05$). Гістологічно доведено, що ГЕМД сприяв зниженню кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) та кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази ($p < 0,05$). За ефективністю ГЕМД не поступається ПП диклофенаку натрія, що обумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Показано, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить імунокоригувальним властивостям, про що свідчить нормалізація цитокінового профілю: зниження вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β – у 1,8 разу ($p < 0,05$), ФНП- α – у 2,2 разу ($p < 0,05$) та підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією.

Виразна протизапальна активність досліджуваного екстракту на моделях зимозанового та карагенінового набряків свідчить, що механізм його протизапальної дії очевидно пов'язаний з гальмуванням синтезу біогенних амінів, кінінів, лейкотрієнів та ПГ, а також з інгібувальним впливом на прозапальні цитокіни, що показано і у роботах інших дослідників, та зі здатністю відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи. Крім того, не виключено й імуносупресивний ефект екстракту щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку аутоімунних захворювань, яким є АДА, за рахунок продукції ІЛ-10 та, ймовірно, інших цитокінів.

Метою даного етапу дослідження було вивчити вплив ГЕМД на стан слизової оболонки та секреторну функцію шлунка і параметри його гострої токсичності.

Встановлено, що ГЕМД у дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні не викликає інтоксикації, не впливає на поведінку тварин і загальнотрофічні показники, не подразнює слизову оболонку шлунка, належить до V класу токсичності ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) – практично нетоксичні речовини. Встановлено, що ГЕМД практично не впливає на інтенсивність виділення шлункового соку та його фракційний склад і виявляє гастропротективні властивості: знижує ступінь виразкового пошкодження шлунка на 80% порівняно з контролем.

Густий екстракт маруни дівочої є перспективною безпечною рослинною субстанцією для створення нових лікарських засобів з виразними аналгетичними та протизапальними властивостями і відсутнім пошкоджуючим впливом на стан слизової оболонки шлунка.

Ключові слова: Густий екстракт маруни дівочої; протизапальна активність, аналгетична активність, ефективність при ревматоїдному артриті, гостра токсичність.

Список публікацій здобувача:

1. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko, K. Hordiei. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400> (Особистий внесок – аналіз джерел літератури, проведення експерименту, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів).

2. Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium*). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (3). 167–175. <https://doi.org/10.33250/16.03.167> <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/170/169> (Особистий внесок – проведення експерименту, статистична обробка даних, аналіз результатів, оформлення статті до друку).

3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Дослідження впливу екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на стан суглобів щурів з модельованим ад'ювантним артритом. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 1. С. 68-77. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13040> <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/13040/12215> (Особистий внесок – моделювання патології, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, оформлення статті до друку).

4. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.12> (Особистий внесок – моделювання патології, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, оформлення статті до друку).

5. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Вивчення гострої токсичності густого екстракту пижми дівочої та його впливу на стан секреторної функції шлунка.

Фармакологія та лікарська токсикологія. 2022. 16 (4), 273–280. <https://doi.org/10.33250/16.04.273> <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/184/181> (Особистий внесок – проведення експерименту, статистична обробка даних, аналіз результатів, оформлення статті до друку).

6. Study of certain mechanisms of anti-inflammatory effect of *Tanacetum parthenium* extract on adjuvant arthritis model in rats / Oksana Mishchenko, Inna Kyrychenko, Olena Koshova. *Pharmacologyonline.* 2021. Vol. 3. P. 367-375. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A040_Mishchenko.pdf (Особистий внесок – аналіз джерел літератури, проведення експерименту, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів).

7. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с. (Особистий внесок – аналіз джерел літератури, проведення експерименту, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів).

8. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Кириченко І. В. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації*: мат. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 333-340.

9. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20-21 жовтня 2021 р. / редкол. : Л. В. Галій та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132-133.

10. Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю. Протизапальна активність новоствореного екстракту маруни дівочої на експериментальній моделі артриту у щурів. *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 01 жовтня 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 284-285.

11. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальна активність екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі зимозанового набряку у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27-28 жовт. 2022 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 238-239.

12. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Substantiation of creation of a new anti-inflammatory phytomedicine with a *Tanacetum parthenium* L.) thick extract according to the results of efficiency on the model of arthritis in rats. *Phytopharmacology of kidneys, liver and metabolism: materials International scientific-practical conf.*, Kharkiv, May 19-20, 2022. Kh. : NUPh, 2022. P.93-94.

13. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Efficacy of *Tanacetum parthenium* L.) extract on the adjuvant arthritis model in rats. *Хімія природних сполук*: мат. VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р. Т. : Вид-во ТНМУ, 2022. С. 88-89.

ANNOTATION

Kyrychenko I.V. Experimental study of pharmacological properties of feverfew herb extract. – Qualifying research paper published as a manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 226 – Pharmacy, industrial pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

In the dissertation I.V. Kyrychenko presents the results of the study of the pharmacological properties (analgesic, anti-inflammatory, toxicological and effectiveness in the model of adjuvant arthritis) of a thick water-alcohol extract from the herb feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) (HETP), which was selected based on the results of screening studies.

At the first stage, thick extracts of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) were studied: lipophilic (chloroform) – LETP and hydrophilic (water-alcohol) – HETP, which were obtained at the Botany Department of NUPh under the leadership of Prof. T.M. Hontova and standardized by pharmacopoeial methods.

LETP is a viscous mass of dark green color with a specific smell, which is stretched into threads and reunites into a solid mass and is standardized by the content of parthenolide – 6.48% (not less than 2.5%).

HETP is a dark brown viscous mass with a strong specific aroma. The phenolic profile of HETP was studied by HPLC and 12 compounds were identified and their quantitative content was determined. The total amount of identified compounds was 72432.09 $\mu\text{g/g}$, the quantitative content of the sum of flavonoids in terms of hyperoside was $5.16 \pm 0.03\%$, and the quantitative content of the sum of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid was $13.92 \pm 0.02\%$.

The analgesic activity of the extracts was studied on the model of thermal irritation of the limbs in the "Hot plate" test, which is characterized by a mainly central mechanism of pain formation, and on the model of chemical irritation "Acetic

writhing", which is characterized by a mainly peripheral mechanism of pain formation.

HETP in the dose range of 25-100 mg/kg showed an analgesic effect of varying intensity. The most pharmacologically active HETP was at a dose of 50 mg/kg at level 31; 47 and 37%, respectively, for the first, second and third hours of testing, which was accompanied by a statistically significant increase in the time to the appearance of a response to nociceptive stimulation compared to the initial data. The magnitude of the analgesic effect at a dose of 50 mg/kg HETP was significantly inferior to the effect of metamizole sodium on the second and third hours of testing and diclofenac sodium - on the second hour ($p < 0,05$). At a dose of 100 mg/kg, HETP showed probable analgesic activity at the level of 19% only at the third hour of testing. HETP at the lowest tested dose of 25 mg/kg had no significant effect.

For LETP, a reliable analgesic activity ($p < 0.05$) was established in doses of 25 and 50 mg/kg, respectively, for the second and third hours of testing at the level of 32 and 27% (dose of 25 mg/kg) and for the first and second hours of testing at the level 32 and 48% (dose 50 mg/kg). LETP at a dose of 50 mg/kg showed a faster analgesic effect compared to that at a dose of 25 mg/kg. A dose of 100 mg/kg LETP was ineffective. Both HETP and LETP showed the highest analgesic activity (47 and 48% at the second hour of testing) inferior to both comparison drugs of synthetic origin metamizole sodium and diclofenac sodium.

According to the results of the "Hot plate" test, the most effective doses of HETP and LETP were established - 50 mg/kg. A trend of a faster analgesic effect is observed when LETP is administered at a dose of 50 mg/kg compared to HETP at a similar dose, which is probably explained by the fact that lipophilic substances better penetrate the blood-brain barrier and have an effect on the processes of pain formation sensitivity in the central structures of the brain. The parabolic nature of the "dose-analgesic effect" dependence of LETP in this test can probably be explained by the peculiarities of the pharmacokinetics of this extract, which requires further study.

The new studied products HETP and LETP in the most active dose for analgesic activity of 50 mg/kg in the "Hot plate" test revealed a significant analgesic effect

in the "Acetic writhing" test at the level of 68.9% and 65.5%, which is significantly lower for the effect of sodium diclofenac at a dose of 8 mg/kg.

According to the results of the study, the analgesic properties of the HETP and LETP agents were established on pain models, in the development of which both central and peripheral mechanisms are involved. The pharmacological activity of the tested extracts from the feverfew herb is provided by the available BAS. LETP is known to contain tocopherols, 6.48% of parthenolide lactone, which has anti-inflammatory and analgesic properties. HETP contains a significant amount of hydroxycinnamic acids, among which 3,5-dicopheylquinic, chlorogenic and 3,4-dicopheylquinic acids are dominant (from 43% to 50% of all identified substances). The peripheral mechanism of the analgesic action of the extracts is associated with a pronounced anti-inflammatory effect: the ability to reduce swelling due to the inhibition of the release of inflammatory mediators.

It was established that the studied lipophilic (LETP) and hydrophilic (HETP) extracts of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) exhibit analgesic activity in the "Hot plate" test and the most effective dose is 50 mg/kg, in which they are on the "Acetic writhing" model also show a pronounced analgesic effect (a significant decrease in the number of writhing by 3.2 and 2.9 times ($p < 0.05$), respectively, under the influence of HETP and LETP compared to the control).

In order to study the anti-inflammatory properties of the studied extracts, a model of zymosan paw edema in rats was used, in the development of which biogenic amines, serotonin, kinins, and leukotrienes are involved in the early stage (1–2 hours of edema), and prostaglandins are involved in the later stage (3 hours of edema).

As a result of the study, it was established that LETP showed the least anti-inflammatory effect (respectively 18.9; 18.8; 9.9; 9.4% at 0.5; 1; 2; 3 hours of swelling), and HETP showed a pronounced anti-inflammatory effect (respectively, 36.6; 30.6; 33.1; 39.2% at 0.5; 1; 2; 3 hours of swelling), which led to its subsequent selection as a promising one for further research. In terms of the expressiveness of the anti-inflammatory effect, HETP was not inferior to the comparison drugs of the lipoygenase inhibitor quercetin (respectively 34.0; 29.5; 21.0; 15.4% at 0.5; 1; 2; 3 hours

of edema) and the NSAID diclofenac sodium (respectively 44.6, 50.3, 47.5, 51.1% at 0.5, 1, 2, 3 hours of swelling).

Such dynamics of the anti-inflammatory effect of HETP (practically the same effect throughout the study period) indicates the ability of the biologically active substances (BAS) of this extract to inhibit both the release of biogenic amines, kinins, leukotrienes, and prostaglandins. LETP showed the least anti-inflammatory effect throughout the study period.

Considering the above, HETP was chosen for further studies as it exhibits both analgesic and anti-inflammatory activity.

According to the results of the study of anti-inflammatory activity, the well-known dynamics of the release of mediators on the model of carrageenan edema allows us to assume the mechanism of action of the studied agents based on the amount of edema suppression for a certain period of its development. A pronounced anti-inflammatory activity of HETP was established in the models of carrageenan (respectively 71.0; 66.7; 73.2; 78.3 and 11.3% at 0.5; 1; 2; 3 and 4 hours of edema) and histamine edema (respectively 57.8; 51.8; 49.1% for 0.5; 1; 1.5 hours of edema), which indicates its inhibitory effect on the mediators of the early phase of the inflammatory process (histamine, serotonin, kinins) and late (PG, nitric oxide). According to the expressiveness of the anti-inflammatory effect on the models of carrageenan and histamine edema, in most terms of the study, HETP is not inferior to the effectiveness of diclofenac sodium and quercetin, loratadine. The anti-inflammatory activity of the studied extract had the same dynamics as that of the antilipoxygenase agent quercetin.

Taking into account the above, it is possible to conclude that the studied extract suppresses both the mediators of the early phase of the inflammatory process (histamine, serotonin, kinins) and the late phase (PG, nitric oxide) and is not inferior to the effectiveness of diclofenac sodium and quercetin.

The pronounced anti-inflammatory and analgesic properties of HETP determined in previous studies became the basis for studying its effectiveness under conditions of experimental adjuvant arthritis (ADA) in rats, chronic inflammation.

On the ADA model in rats, it was established that the studied thick extract from the feverfew herb exhibits a pronounced anti-inflammatory effect, which is evidenced by a decrease in the amount of edema (starting from the 10th day, the effectiveness of HETP increased almost to the level of the comparison drug and remained at the level of 32% until the end of the experiment), the values main indicators of inflammation: C-reactive protein (respectively 17.33 ± 2.11 vs. 34.67 ± 3.71 g/l ($p < 0.05$) on day 14, 14.67 ± 2.47 vs. 32.0 ± 4.00 g/l ($p < 0.05$) on day 28), as well as the content of destruction markers articular tissue: sialic acids (2.18 ± 0.06 vs. 4.05 ± 0.15 mmol/l, $p < 0.05$) and alkaline phosphatase to the level of intact animals (3.04 ± 0.17 vs. 5.63 ± 0.21 μ cat/l, $p < 0.05$). It was histologically proven that HETP reduced the number of animals with articular cartilage destruction by 2.6 times compared to the control pathology ($p < 0.05$) and the number of animals with a pronounced inflammatory process in the synovial membrane and periarticular tissues by 3 times ($p < 0.05$). In terms of effectiveness, HETP is not inferior to the comparative drug diclofenac sodium, which determines the perspective of its further research as an effective anti-inflammatory agent.

It has been established that immunoregulatory properties play an important role in the mechanism of anti-inflammatory action of HETP, as evidenced by the normalization of the cytokine profile: a decrease in the content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β – by 1.8 times ($p < 0.05$), TNF- α – by 2.2 times ($p < 0.05$) and by increasing the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 by 1.6 times ($p < 0.05$) compared to control pathology.

The pronounced anti-inflammatory activity of the studied extract on zymosan and carrageenan edema models indicates that the mechanism of its anti-inflammatory action is related to the inhibition of the synthesis of biogenic amines, kinins, leukotrienes and PG, as well as to the inhibitory effect on pro-inflammatory cytokines, which was also shown in the works of other researchers, and to the ability to restore functionality of the phagocytic activity of the macrophage-monocytic system. In addition, the immunosuppressive effect of the extract on the cells of the inducers (effectors) of

the development of autoimmune diseases, such as ADA, due to the production of IL-10 and, probably, other cytokines, is not excluded.

The purpose of this stage was to study the effect of HETP on the state of the mucous membrane and the secretory function of the stomach and the parameters of its acute toxicity.

It was established that HETP in a dose of 5000 mg/kg when administered intragastrically does not cause intoxication, does not affect the behavior of animals and general trophic indicators, does not irritate the gastric mucosa, belongs to the V class of toxicity ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) – practically non-toxic substances. It was established that HETP practically does not affect the intensity of gastric juice secretion and its fractional composition and exhibits gastroprotective properties: it reduces the degree of gastric ulcer damage by 80% compared to the control.

The thick extract of feverfew is a promising safe plant substance for the creation of new drugs with pronounced analgesic and anti-inflammatory properties and no harmful effect on the condition of the gastric mucosa.

Keywords: feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract; anti-inflammatory activity, analgesic action, rheumatoid arthritis, acute toxicity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 ЗАПАЛЕННЯ ТА БІЛЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури).....	27
1.1 Запалення та біль: патофізіологічні механізми та сучасні підходи фармакокорекції.....	27
1.2 Роль і місце рослинних лікарських засобів у фармакокорекції запалення та болю.....	34
1.3 Характеристика біологічно активних речовин маруни дівочої (<i>Tanacetum parthenium</i> (L.)) як перспективних для лікування запалення та болю.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
РОЗДІЛ 3. СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО ТА ГІДРОФІЛЬНОГО ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ (<i>Tanacetum parthenium</i> L.).....	65
3.1 Дослідження аналгетичної активності ліпофільного та гідрофільного густих екстрактів трави маруни дівочої в тесті «Гаряча пластина».....	65
3.2 Дослідження аналгетичної дії ліпофільного та гідрофільного густих екстрактів трави маруни дівочої в тесті «Оцтовокіслі корчі».....	68
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ.....	72

4.1 Дослідження протизапальної активності досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої на моделі зимозанового набряку.....	72
4.2 Дослідження протизапальної активності гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на моделі карагенінового набряку.....	75
4.3 Дослідження протизапальної активності гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на моделі гістамінового набряку.....	78
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ.....	82
5.1 Вивчення впливу гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на розвиток набряку лапи у щурів.....	82
5.2 Вплив гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на показники, що характеризують інтенсивність системного запального процесу.....	85
5.3 Дослідження впливу гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на морфоструктуру суглобів щурів.....	94
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОДИНАМІКИ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ.....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	117
ВИСНОВКИ.....	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДА – ад`ювантний артрит;

АК – арахідонова кислота;

АОС – антиоксидантна система;

АФК – активні форми кисню;

БАР – біологічно активні речовини;

ГЕМД – гідрофільний екстракт маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.));

ГН – гістаміновий набряк;

КМ – коефіцієнт маси;

КП – контрольна патологія;

ЛЕМД – ліпофільний екстракт маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.));

ЛОГ – ліпоксигеназа;

ЛТ – лейкотрієни;

НК – негативний контроль;

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;

ПАФ – повний ад`ювант Фрейда;

ПГ – простагландини;

ПП – препарат порівняння;

РА – ревматоїдний артрит;

СОШ – слизова оболонка шлунка;

ФЛА2 – фосфоліпаза А2;

ЦК – циркулюючі імунні комплекси;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

iNOS – індукцибельна NO-синтаза;

NF-κB (ядерний фактор «каппа-бі») – універсальний фактор транскрипції, контролюючий експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу;

TNF-α (ФНП-α) – фактор некрозу пухлини α.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Запалення як типовий патологічний процес [1–4] лежить в основі багатьох захворювань людини інфекційної та неінфекційної природи, корелює з різними розладами та хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, діабет, рак, серцево-судинні захворювання та інші [5–12] і є провідним патогенетичним механізмом розвитку та перебігу багатьох захворювань опорно-рухового апарату: остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю у спині та інших [13]. За даними Глобального тягача захворювань (GBD) приблизно 1,71 млрд. людей у всьому світі живуть із захворюваннями опорно-рухового апарату, які характеризуються найбільшим показником кількості прожитих з інвалідністю років (YLD – Years Lived with Disability), приблизно 149 млн YLD, що становить 17% усіх YLD у всьому світі [14, 15].

Незмінним супутником запального процесу є біль, що виникає в результаті альгогенної дії медіаторів запалення [16, 17, 18, 19] і значно знижує якість життя пацієнтів, що потребує ефективної фармакокорекції.

Для контролю запалення та болю і покращення якості життя людини використовуються численні фармакологічні засоби: глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) і антицитокінові препарати, які поряд з протизапальною та анальгетичною дією виявляють ряд несприятливих побічних ефектів, що ускладнює їх використання [20]. Відомі гастро- та гепатотоксичні ефекти НПЗЗ та здатність підвищувати ризик кардіоваскулярних та ренальних порушень [20, 21, 22] обмежують їх застосування в ряді випадків та особливо при коморбідних патологіях шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Зважаючи на небажані ефекти НПЗЗ, потреба в нових протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових, безпечніших, ефективних молекул з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема з рослинних джерел [23].

Світова тенденція популяризації фітотерапії зумовлена, в першу чергу, саме високою безпекою рослинних препаратів, а також більш фізіологічним втручанням у біохімічні процеси людського організму, що обумовлено подібністю структури БАР рослин за своєю будовою активним речовинам організму [23]. Ще однією важливою перевагою фітозасобів є полівалентність фармакологічної дії, тобто здатність впливати на різні клітинні та молекулярні мішені [23, 24], які задіяні в розвитку патології, зокрема запалення та болю, що зумовлює їхню високу клінічну ефективність і більшу безпеку порівняно з синтетичними протизапальними препаратами, зокрема порівняно з НПЗЗ.

Перспективною лікарською рослинною сировиною з прогнозованими протизапальними та аналгетичними властивостями є маруна дівоча – *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip – багаторічна трав'яниста рослина-геліофіт роду пижмо (*Tanacetum* L.) родини Айстрові (*Asteraceae* L.). Трава маруни дівочої виявляє протизапальний, кардіотонічний, антипіретичний, спазмолітичний та антиоксидантний ефекти [25], проте особливий інтерес науковців з усього світу маруна дівоча привертає завдяки своїй антимігренозній та протизапальній активності, обумовленій, перш за все, сесквітерпеновими лактонами та фенольними сполуками [26].

Враховуючи вищенаведене, актуальним є розробка та створення нових протизапальних засобів саме з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)) - гідрофільного екстракту (ГЕМД), чому і присвячені дослідження дисертаційної роботи.

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

Дисертацію виконано за планом затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету “Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів” (номер держреєстрації 0103U000478), в якій дисертант є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження

Мета дисертаційної роботи – дослідити фармакологічну (протизапальну та аналгетичну) активність екстрактів з трави маруни дівочої та експеримента-

льно обґрунтувати доцільність застосування гідрофільного екстракту (ГЕМД) як ефективного та безпечного протизапального засобу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження аналгетичної активності ліпофільного (ЛЕМД) та гідрофільного (ГЕМД) густих екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.)

2. Дослідити протизапальну активність ЛЕМД та ГЕМД на моделі зимозанового набряку та обрати перспективний для подальшого дослідження екстракт.

3. Дослідити протизапальну активність ГЕМД на моделях карагенінового та гістамінового набряків.

4. Оцінити ефективність ГЕМД на моделі ад'ювантного артриту у щурів за впливом на розвиток набряку, на показники, що характеризують інтенсивність системного запального процесу, та на морфоструктуру суглобів.

5. Дослідити гостру токсичність ГЕМД.

6. Дослідити вплив ГЕМД на стан слизової оболонки та секреторну функцію шлунка.

Об'єкт дослідження – фармакологічна корекція запальних процесів.

Предмет дослідження – фармакологічна активність гідрофільного екстракту трави маруни дівочої.

Методи дослідження

Фармакологічні (тест «Гаряча пластина», тест «Оцтовокислі корчі»), встановлення умовно-ефективної дози досліджуваних екстрактів, дослідження протизапальної активності екстрактів в умовно-ефективній дозі за аналгетичною активністю на моделі зимозанового набряку, дослідження протизапальної активності ГЕМД на моделях карагенінового та гістамінового набряків, дослідження ефективності ГЕМД на моделі ад'ювантного артриту; біохімічні (визначення С-реактивного білку, сіалових кислот, активності лужної фосфатази сироватки крові, циркулюючі імунні комплекси (ЦК)); імуноферментні (визначення ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10), гістологічні (дослідження морфоструктури суглобів, товщини хряща, клітинної

проліферації у періартикулярних тканинах, виразності ерозії хряща, проліферації синовії); статистичні (використано програму Statistica 6.0, t-критерій Ст'юдента, критерій Ньюмена-Келса, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні, критерій Крускала-Уолліса, W-критерій Шапіро-Уїлка, критерій Фішера).

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі уперше експериментально доведено, що ГЕМД є безпечною рослинною субстанцією для створення нових лікарських засобів з виразними анагетичними та протизапальними властивостями і відсутнім пошкоджуючим впливом на стан слизової оболонки шлунка.

Встановлено анагетичну активність ліпофільного (ЛЕМД) та гідрофільного (ГЕМД) екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) в тесті «Гаряча пластина» та на моделі «Оцтовокислі корчі» (достовірне зниження кількості корчів в 3,2 і в 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно під впливом ГЕМД і ЛЕМД порівняно з контролем).

Уперше встановлено виразний протизапальний ефект ГЕМД на моделі зимозанового набряку (відповідно 36,6; 30,6; 33,1; 39,2% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), за виразністю якого він не поступався препаратам порівняння інгібітору ліпоксигенази кверцетину (відповідно 34,0; 29,5; 21,0; 15,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку) та НПЗЗ диклофенаку натрію (відповідно 44,6; 50,3; 47,5; 51,1% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), що зумовило його подальший вибір як перспективного для подальших досліджень.

Розширено дані про протизапальні властивості ГЕМД на моделях карагелінового (відповідно 71,0; 66,7; 73,2; 78,3 та 11,3% на 0,5; 1; 2; 3 та 4 год. набряку) та гістамінового набряків (відповідно 57,8; 51,8; 49,1% на 0,5; 1; 1,5 год. набряку). Встановлено, що за виразністю протизапальної дії на моделях карагелінового та гістамінового набряків ГЕМД не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину. Отримані дані щодо виразності протизапальної дії ГЕМД на різних моделях запалення свідчать про його гальмівний вплив як на медіатори ранньої фази запального процесу: гістамін, серотонін, кінініни,

лейкотрієни, так і пізньої: ПГ, оксид азоту.

Уперше експериментально доведена ефективність ГЕМД на моделі ад'ювантного артрити за виявленням виразної протизапальної дії (зниження величини набряку, починаючи з 10 доби і до кінця експерименту на рівні 32 %), зниженням маркерів запалення: С-реактивного білку (відповідно $17,33 \pm 2,11$ проти $34,67 \pm 3,71$ г/л ($p < 0,05$) на 14 добу, $14,67 \pm 2,47$ проти $32,0 \pm 4,00$ г/л ($p < 0,05$) на 28 добу), а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини: сіалових кислот ($2,18 \pm 0,06$ проти $4,05 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$) та лужної фосфатази до рівня інтактних тварин ($3,04 \pm 0,17$ проти $5,63 \pm 0,21$ мккат/л, $p < 0,05$).

Гістологічно доведено протективний вплив ГЕМД на стан суглобового хряща (зниження кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$)) та здатність гальмувати запальний процес у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах (зниження кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази ($p < 0,05$)). Показано, що за ефективністю на моделі АДА ГЕМД не поступається препарату порівняння диклофенаку натрія.

Уперше показано, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить імунокоригувальним властивостям (зниження вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ- 1β – у 1,8 разу ($p < 0,05$), ФНП- α – у 2,2 разу ($p < 0,05$) та підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією), та зниження рівня циркулюючих імунних комплексів в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією.

Розширено уявлення щодо тосикодинаміки ГЕМД: відсутність подразливої дії на слизову оболонку шлунка та впливу на виділення шлункового соку та його фракційний склад та наявність гастропротективних властивостей (зниження ступеню виразкового пошкодження шлунку на 80% порівняно з контролем), відсутність негативної дії на поведінку і загальнотрофічні показники тварин.

Новизна проведених досліджень захищена 1 патентом України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів

Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр: загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол №5 від 05.01.2023 р.); фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету (протокол №10 від 12.01.2023 р.); клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (протокол №1 від 31.01.2023 р.); фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №7 від 26.01.2023 р.).

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації; поставлені експерименти при дослідженні анальгетичної активності досліджуваних екстрактів, протизапальної дії ГЕМД на моделях зимозанового, крагенінового, гістамінового набряків лапи у щурів, експериментально змодельовано ад'ювантний артрит у щурів та досліджено вплив ГЕМД на величину набряку, проведені біохімічні дослідження маркерів запалення та імуноферментні дослідження рівня інтерлейкінів, проведена підготовка біоматеріалу для гістологічного дослідження; проведена статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів дослідження; написана та оформлена дисертація, сформульовані висновки.

Гістологічні дослідження проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом к. біол. н. Ю. Б. Лар'яновської.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені окремі дослідження: Т. М. Гонтова, К. Р. Гордей, К. О. Калько, А. Г. Котов, Т. П. Осолодченко. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: наук.-практ. internet-конф. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* (м. Харків, 22-23

жовтня 2019 р.); наук.-практ. internet-конф. з міжнародною участю *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy* (м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р.); наук.-практ. on-line конф. з міжнародною участю *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії* (м. Харків, 01 жовтня 2021 р.); наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації* (м. Харків, 27-28 жовт. 2022 р.); міжнародн. наук.-практ. конф. (materials International. scientific-practical conf.) *Phytopharmacology of kidneys, liver and metabolism* (Kharkiv, May 19-20, 2022); VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю: *Хімія природних сполук* (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту складає 124 сторінки друкованого тексту. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, 5 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями, 19 рисунками. Список використаних джерел містить 302 найменування, з них 32 кирилицею та 270 латиницею.

РОЗДІЛ 1
ЗАПАЛЕННЯ ТА БІЛЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ,
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ТА
ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ
(огляд літератури)

1.1 Запалення та біль: патофізіологічні механізми та сучасні підходи фармакокорекції

Запалення є еволюційно збереженим процесом захисту та критичним механізмом виживання [1]. Процес запалення складається зі складних послідовних змін у тканині, що направлені на усунення початкової причини пошкодження клітини, що може бути спричинено інфекційними агентами або речовинами їх метаболізму (мікроорганізми та токсини), а також фізичними чинниками (радіація, опіки та травми), або хімічними речовинами (їдкі речовини) [2, 3].

Ознаками запалення є місцеве почервоніння, припухлість, біль, лихоманка та втрата функції [2]. Загалом ця складна біологічна реакція призводить до відновлення гомеостазу. Однак у випадках тривалого вивільнення медіаторів запалення і активації патологічних шляхів передачі сигналу, запальний процес зберігається, і може виникнути слабкий, але хронічний прозапальний стан [1]. Запальний стан низької інтенсивності корелює з різними розладами та хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, діабет, рак, серцево-судинні захворювання та інші [5–12].

Вроджена і набута імунна відповідь беруть участь як при гострому, так і хронічному запальному процесі, створюючи численні місцеві та системні ефекти [12]. Вроджена імунна система є основним захисним механізмом проти вторгнення мікроорганізмів і ракових клітин, що включає активність різних клітин, включаючи макрофаги, тучні клітини та дендритні клітини. Адаптивна імунна система передбачає активність більш спеціалізованих клітин, таких як В- і Т-

клітини, які відповідають за знищення патогенів і ракових клітин шляхом утворення специфічних рецепторів і антитіл [12].

Під час запального процесу визначаються судинні та хімічні події [27, 28]. Судинні події відбуваються в мікроциркуляції, включаючи кілька змін, таких як підвищення кровотоку і проникності капілярів. Ці зміни є місцевим ефектом хімічних речовин медіаторів, якими є ферментні системи плазми, цитокіни, продукти тучних клітин, тромбоцити, лейкоцити і продукти метаболізму арахідонової кислоти [28, 29]. Таким чином, запальні події, які лежать в основі цих проявів, індукуються і регулюються великою кількістю хімічних медіаторів, в т.ч. кінінами, ейкозаноїдами, білками комплементу, гістаміном, монокінами [2].

Під час запального процесу короточасні та швидкі реакції тривалістю 1-2 тижні, належать до гострих. З іншого боку, реакції які зберігаються довше місяця і мають повільну та підступну швидкість, належать до хронічного запалення [30]. Обидва види запалення можуть бути обмежені локальними явищами або включати системні явища. Характеристика, ступінь і тяжкість запального процесу залежать від факторів, пов'язаних з господарем (статус харчування та генетичні фактори), а також зумовлені природою та патогенністю агента-агресора [31].

Фосфоліпази А₂ (ФЛА₂) утворюють одну з основних груп медіаторів запального процесу, завдяки виробленню арахідонової кислоти. Пригнічуючи дію фосфоліпази, гальмується початок запального процесу. Крім того, вільна арахідонова кислота може бути метаболізована до різних ліпідних медіаторів, відомих як ейкозаноїди, через ліпооксигеназний і циклооксигеназний шляхи [32, 33, 34]. Крім того, арахідонова кислота може метаболізуватися до простагландинів та епоксіейкозатрієнових кислот за допомогою циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і цитохрому Р450 (СYP) відповідно [35, 36, 37].

Таким чином, метаболіти арахідонової кислоти відіграють важливу роль у запаленні. При запальних станах арахідонова кислота вивільнюється з фосфоліпідів мембрани ферментом фосфоліпазою А₂ і метаболізується циклоокси-

геназами, ліпоксигеназами та цитохромом P450 (CYP) до простагландинів / тромбоксанів, лейкотрієнів та епоксі / гідроксиметаболітів, такі як епоксіейкозатрієнова кислота та інші [35, 38, 39]. Циклооксигеназа (ЦОГ), фермент, відповідальний за генерацію простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти, яка вивільнюється з фосфоліпідів клітинних мембран під впливом фосфоліпази, має індуковану форму (ЦОГ-2) і конститутивну форму (ЦОГ-1) [35].

ЦОГ-1 необхідна для підтримки нормального фізіологічного стану багатьох тканин, в т.ч. захист слизової шлунково-кишкового тракту; контроль ниркового кровотоку; гомеостаз; аутоімунні реакції; функції легень і центральної нервової системи; серцево-судинні та репродуктивні захворювання [40]. ЦОГ-1 регулює нормальні фізіологічні процеси, відповідаючи за синтез простагландинів. Навпаки, ЦОГ-2 не виявляється в тканинах за нормальних фізіологічних умов, але її експресія значно зростає під час запалення або мітогенної стимуляції [41]. ЦОГ-2 індукується при запаленні різними стимулами, такими як цитокіни, ендотоксини, призводить до утворення простагландинів, які сприяють розвитку набряку, лихоманки та гіпералгезії [40]. Отже, ЦОГ-2 індукується або регулюється запальними стимулами, такими як інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини та ліпополісахарид. Цей фермент пов'язаний з продукцією простагландину E2 і простацикліну, які викликають периферичні та системні запальні симптоми [42, 43, 44].

Таким чином, активація цих ферментів стимулює внутрішньоклітинні сигнали (NF κ B, p38 або MAPK), які модифікують експресію прозапальних цитокінів, наприклад, інтерлейкіну 1 бета (IL1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), адгезивні білки та хемокіни, що призводить до стимуляції та активації імунних клітин [46]. Таким чином, метаболіти ЦОГ-2 беруть участь у запальних захворюваннях. Дослідження показують, що інгібування ЦОГ-2 є корисним для гальмування запалення [35, 41, 45, 47–54].

У 2002 році була відкрита нова ізоформа: ЦОГ-3 [21, 41, 55]. Тому багато дослідників зосереджуються на розробці нових селективних інгібіторів проза-

пальних ферментів і цитокінів [56]. Інгібування ЦОГ вважається важливою мішенню можливих препаратів для лікування запалення [57, 58].

Відомо, що при запальному процесі посилюється утворення вільних радикалів, які спричиняють пошкодження тканин [59]. Загальновідомо, що окисний стрес відіграє важливу роль у ендотеліальній дисфункції, захворюваннях легень, шлунково-кишкової дисфункції, атеросклерозі, і запальні симптоми залучені до всіх цих розладів [60, 61]. Надлишок прозапальних цитокінів і мітохондріальна дисфункція викликають окислювальний стрес, що характеризується дисбалансом між ефективністю антиоксидантного захисту та швидкістю утворення активних форм кисню (АФК), спричиняючи чисте перевантаження окисниками [62, 63, 64].

Антиоксидантні сполуки можуть зменшувати окислювальний стрес, зводячи його до мінімуму. Антиоксиданти з рослинних джерел, які використовуються в раціоні людини і народній медицині проти запалення та інфекції, мають високий протизапальний потенціал *in vitro* та *in vivo* [65].

Вільні радикали – це органічні або неорганічні молекули, які містять атоми з одним або більше неспарених електронів [66]. Більшість спостережуваних вільних радикалів – це супероксид (O_2), гідроксил (ОН), гідропероксид (HO_2), оксид азоту (NO) і діоксид азоту (NO_2). Серед них гідроксильний радикал є найбільш реакційноздатним у індукції клітинних ушкоджень, а перекис водню може проникати через ядерну мембрану та викликати пошкодження в молекулі ДНК [67, 68].

Вільні радикали, викликані перекисним окисленням, беруть участь у патогенезі хронічного запалення, яке може викликати різні патологічні стани, такі як артрит, рак і інші [69]. Важливо зазначити, що запалення пов'язують із підвищеним ризиком розвитку різних типів пухлин, таких як лімфома слизової оболонки шлунка, рак товстої кишки, рак шлунка та рак простати. Багато факторів призводять до хронічного запалення, наприклад мікробні інфекції, аутоімунні захворювання, запальні стани, фізичні травми або хімічні сполуки, так і вільні радикали [70].

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – це процес, за допомогою якого активні форми кисню (АФК) атакують поліненасичені жирні кислоти фосфоліпідів клітинних мембран, руйнуючи їх і сприяючи входженню їх у внутрішньоклітинні структури. При цьому фосфоліпаза, яка була активована токсичними речовинами, розщеплює фосфоліпіди, що викликає вивільнення ненасичених жирних кислот. Як і при утворенні АФК, процеси ПОЛ не завжди є шкідливими, але їх продукти є значущими в каскадній реакції перетворення арахідонової кислоти і, отже, у запальній відповіді [71]. Окислення, викликане АФК, може призвести до розпаду клітинної мембрани, мембранного білка пошкодження та мутації ДНК, які можуть надалі ініціювати або поширювати розвиток багатьох захворювань, таких як рак, ураження печінки, серцево-судинні захворювання. Хоча організм має такі захисні механізми, як ферменти та антиоксидантні речовини, які зупиняють ушкоджувальні властивості АФК. Постійний вплив хімічних речовин і забруднень може призвести до збільшення кількості вільних радикалів в організмі, що перевищує його здатність контролювати їх, і викликають незворотні окислювальні пошкодження. Тому антиоксиданти, видаляючи вільні радикали, мають велике значення для профілактики та лікування захворювань, зокрема і запальних [71].

Лікування запалення включає вплив на механізми, які можна використовувати як терапевтичні мішені [1]. Протизапальні препарати можуть втручатися в патофізіологію запалення, сприяючи мінімізації пошкодження тканин і підвищенню якості життя пацієнта.

Основними класами протизапальних засобів є глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Принципово вони відрізняються за механізмом дії. Глюкокортикоїди діють шляхом інгібування простагландинів та білків, що беруть участь у запальних процесах, які серед інших показань використовуються для лікування астми та аутоімунної запальної реакції.

З іншого боку, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають пригнічувальну дію через фермент циклооксигеназу і показані для помірною та легкого болю та контролю температури тіла [72].

НПЗП є найпоширенішими препаратами в усьому світі [2], які використовуються для лікування гострого та хронічного болю внаслідок запального процесу [72]. НПЗП охоплюють ряд засобів і, загалом, усі їхні ефекти пов'язані з пригніченням дії циклооксигенази (ЦОГ) і як наслідок гальмування вироблення простагландинів і тромбоксанів [73–76].

Основним механізмом дії НПЗП є пригнічення ЦОГ, як центральної, так і периферичної, втручання в перетворення арахідонової кислоти в простагландини E₂, простацикліни та тромбоксани. Ферменти, на які діють НПЗП, можна розділити на ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 локалізується в більшості клітин, навіть у плоді та амніотичній рідині, і бере участь у фізіологічних ефектах, таких як регуляторні та захисні ефекти. З іншого боку, ЦОГ-2 активується при запаленні та прозапальними цитокінами [77, 78].

Відповідно до інгібуючої дії на ЦОГ-2 та ЦОГ-1 НПЗП відносять до неселективних НПЗП (кетопрофен, аспірин, напроксен, флуніксин, та інші), переважно інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, етодолак, німесулід) і високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби). Більшість побічних ефектів НПЗП пов'язані з пригніченням ЦОГ-1.

Структурно ЦОГ-2 селективні інгібітори містять сульфаніламідні групи або сульфони, відповідальні за селективність до ферменту, і не мають карбоксильної групи, а отже, можуть вибірково інгібувати ЦОГ-2. Вони малорозчинні у воді, що ускладнює їх парентеральне введення [40].

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним із найпоширеніших препаратів у світі. Використовується як болезаспокійливий, жарознижувальний та проти-запальний засіб [79, 80]. Цей препарат також має антитромбоцитарну дію та використовується для профілактики інфарктів та інсультів [42]. Однак її використання також може призвести до загострення захворювань дихальних шляхів, зокрема бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання, а також раку [80, 81].

Історично НПЗП, такі як індометацин, ібупрофен і піроксикам клінічно використовуються для лікування запалення внаслідок пригнічення ними ефек-

тів активності ЦОГ [74]. Однак ці традиційні НПЗЗ діють невибірково, пригнічуючи обидві форми ЦОГ, а також виявляють побічні ефекти, пов'язані з існуванням двох ізоформ ЦОГ [44].

Незважаючи на початковий успіх, невдовзі після виходу на фармацевтичний ринок селективних інгібіторів ЦОГ-2, були встановлені несприятливі серцево-судинні події, негативний вплив на нирки, а у високих дозах – гастротоксичний ефект. Ці побічні ефекти виникають через пригнічення конститутивної ЦОГ-2 у деяких тканинах. Тому безпека застосування НПЗЗ у клінічній практиці була поставлена під сумнів у зв'язку з появою доказів, які свідчать про високий ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, ниркової недостатності та артеріальної гіпертензії [20, 21, 40].

У ЦОГ інгібіторів немає абсолютної селективності. Навіть селективний інгібітор ЦОГ-2 також пригнічує ЦОГ-1 при високих концентраціях. Таким чином, для всіх НПЗЗ, селективних до ЦОГ-1 або ЦОГ-2, існує ризик несприятливих серцево-судинних побічних ефектів різного ступеня [40].

Були розроблені та синтезовані нові молекули, що містять роданін та бензофуран, які демонструють подвійний інгібуючий потенціал ЦОГ-2 та 5-ЛОГ [82, 83]. Нещодавнє патентне дослідження повідомило про огляд, присвячений інгібіторам бензофурану [84, 85].

Оскільки значна частина НПЗП, доступних на ринку, має значні небажані ефекти, потреба в нових протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових, безпечніших, ефективних молекул з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема з рослинних джерел. Таким чином, можна констатувати, що значна кількість речовин рослинного походження входить до складу терапевтичного арсеналу сучасної медицини.

Важливо підкреслити, що через існування великої кількості доступних видів рослин для досліджень, успіх розробки нових протизапальних препаратів природного походження в основному залежить від міждисциплінарних зусиль у відкритті нових провідних молекул, створенні сучасних лікарських форм та дослідженні їх фармакологічної активності.

1.2 Роль і місце рослинних лікарських засобів у фармакокорекції запалення та болю

За оцінками ВООЗ приблизно 65% населення світу використовує фітозасоби. Наукові дослідження, що проводяться впродовж багатьох років сприяли відкриттю БАР, їх мішеней впливу та фармакологічних властивостей. Застосування лікарських рослинних природних сполук для лікування багатьох хвороб стало поширеною практикою в клінічній практиці [86–88].

Лікарські рослини та їх біологічно активні речовини (БАР) відіграють важливу роль у розробці нових і сильнодіючих ліків, зокрема для лікування запалення [34, 90, 91]. Ще одним актуальним аспектом дослідження ліків, виготовлених з рослин, є їх взаємодія з мікробіотою кишечника. Деякі кишкові бактерії інтенсивно метаболізують ліки, багаті на низькомолекулярні продукти вторинного метаболізму, такі як дубильні речовини та антоціани. Метаболіти, отримані в результаті бактеріального метаболізму, невеликі, біодоступні та потенційно біоактивні. Вони також мають потенційний модуляторний вплив на кишковий мікробіом, що є корисним для профілактики метаболічних порушень [89].

Поліфенольні сполуки рослинного походження привернули значну увагу дослідників через їх модулювальний ефект на інфламмасоми [92]. Ці мультипротеїнові комплекси пов'язані з зародженням і прогресуванням метаболічних порушень і хронічних захворювань, таких як рак і нейродегенеративні захворювання [93].

Отже, рослини стали першим джерелом речовин для розробки нових ліків, і значна частина лікарських засобів, що призначаються у світі, є їх похідними [2, 86, 87, 94].

Рослини містять також потенційні вторинні метаболіти, які є основними джерелами ліків [91], що посилює інтерес фармацевтичних виробників до пошуку речовин, отриманих з рослинних джерел, особливо тому, що багато видів і на сьогодні є недостатньо вивченими хімічно або біологічно [95].

Впродовж останніх десятиліть опубліковано сотні досліджень та оглядових статей щодо протизапальної активності рослин та їх БАР [2, 24, 96, 97, 98].

Багато видів рослин з протизапальними властивостями вже описані в літературі [99–103]. Однак частини рослин, що використовуються, і сполуки, відповідальні за протизапальну дію ще недо кінця з'ясовані. Фітохімічні дослідження рослин, що належать до родини Anacardiaceae, виявили наявність кількох БАР: фенолів, тритерпенів, флавоноїдів та коричних кислот, які відповідають за їх протизапальну дію [104, 105, 106]. Рослини, що входять до родини Euphorbiaceae, багаті переважно на фенольні сполуки, сапоніни, дубильні речовини та тритерпени, яким також притаманна протизапальна дія [107, 108, 109].

Важливо відзначити, що екстракція рослинної сировини є першим серйозним кроком для біологічного тестування фармакологічної дії, що має багато переваг і деякі недоліки порівняно з виділенням чистих активних сполук [24]. Коли використовується цільний екстракт існує велика ймовірність синергізму між активними компонентами, що може бути втрачений, коли кожен із цих компонентів виділено окремо. Цей синергізм був виявлений у кількох клінічних тестах, у тому числі на протизапальну активність. Навпаки, суміш різних сполук разом також може призвести до інгібуючих ефектів, а саме те, що один компонент може знижувати біологічну активність іншого. Деякі дослідження показали, що протизапальна активність чистих сполук (таких як аментофлавонон, псевдогіперіцин і гіперфорин) вища ніж у екстрактів [24, 110, 111].

Протизапальні молекули лікарських рослин і механізм дії.

Існує кілька запропонованих клітинних дій або механізмів, що пояснюють *in vivo* протизапальну активність лікарських рослин. Ці механізми включають антиоксидантну та антирадикальну активність, регуляцію клітинної активності пов'язаних із запаленням клітин: тучних клітин, макрофагів, лімфоцитів та нейтрофілів (наприклад, деякі пригнічують вивільнення гістаміну з опасистих клітин, а інші пригнічують проліферацію Т-клітин), модуляція активності ферментів, що метаболізують арахідонову кислоту (АА), таких як фосфоліпаза А₂, циклооксигеназа (ЦОГ), ліпоксигенази (ЛОГ) і ферменту, що продукує

оксид азоту (NO) – синтази оксиду азоту (NOS). Інгібування цих ферментів протизапальними препаратами лікарських рослин знижує вироблення АФК, простагландинів (ПГ), лейкотрієнів (ЛТ) і NO, які є ключовими медіаторами запалення. Таким чином, інгібування цих ферментів є одним із важливих клітинних протизапальних механізмів. В останні роки багато доказів підтверджують ідею, що певні БАР є модуляторами експресії генів, особливо модуляторами експресії прозапальних генів, що призводить до ослаблення запальної реакції [112].

Речовини рослинного походження, що продемонстрували доведену протизапальну активність [2], належать до найрізноманітніших хімічних класів: алкалоїди і терпени [113–116], фенольні сполуки, такі як дубильні речовини, лігнани, кумарини, сапоніни і, особливо, флавоноїди [115–119].

Флавоноїди представляють собою групу рослинних пігментів, які широко поширені в природі: у фруктах, насінні, квітах і корі [31, 120]. Структурно флавоноїди поділяються на шість основних підкласів: флавоноли (кверцетин, кемпферол, мірицетин), флавони (лютеолін, апігенін), флаваноли (катехін), флаванони (гесперетин), антоціанідини (ціанідин, пеларгонідин) та ізофлавоноїди (геністеїн, дайдзеїн) [121]. Флавоноїдні сполуки привертають велику увагу завдяки їх широкому біологічному застосуванню [122].

Описано декілька клітинних механізмів дії, що пояснюють протизапальну активність флавоноїдів *in vivo*. Флавоноїди мають протизапальну здатність, оскільки вони пригнічують вироблення медіаторів запальних процесів, модулюючи шлях арахідонової кислоти, інгібуючи декілька ферментів, таких як АТФ-аза, ЦОГ, ЛОГ, NADH-оксидаза, протейніназа, гідролаза, пероксидаза, металопептидази, тирозиназа та фосфоліпаза [119, 120]. Таким чином, флавоноїди є потенційними засобами для інгібування або зменшення активності запалення.

Флавоноїди також виявляють антиоксидантну та антирадикальну дію. Дослідження показали, що вони інгібують ПОЛ *in vitro*, на стадії ініціації, завдяки своїй антиоксидантній дії [123].

Вони можуть регулювати клітинну діяльність пов'язаних із запаленням клітин: мастоцитів, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів. Наприклад, деякі флавоноїди пригнічують вивільнення гістаміну з тучних клітин, а інші пригнічують проліферацію Т-клітин [124, 125]. Крім того, певні флавоноїди модулюють ферментативну активність ферментів, що метаболізують АА, таких як фосфоліпаза А₂ (ФЛА₂), ЦОГ і ЛОГ, а також фермент синтазу оксиду азоту, що продукує NO. Інгібуючи ці ферменти, флавоноїди знижують вироблення АК, ПГ, ЛТ і NO – найважливіших медіаторів запалення [32]. Таким чином, інгібування цих ферментів, що здійснюється флавоноїдами, безумовно, є одним із важливих клітинних механізмів їх протизапальної дії. Крім того, в останні роки багато доказів підтверджують думку про те, що деякі флавоноїди є модуляторами експресії генів, особливо модуляторами експресії прозапальних генів, що призводить до ослаблення запальної відповіді. Очевидно, що флавоноїди виявляють протизапальну активність, принаймні частково, шляхом пригнічення експресії цих прозапальних генів [125].

Першим знайденим флавоноїдом-інгібітором ФЛА₂ був кверцетин, який пригнічує ФЛА₂ нейтрофілів людини, а також ФЛА₂ з інших джерел, а флавоноли, такі як кемпферол, кверцетин і мірицетин, значно пригнічують ФЛА₂ зміїної отрути, що вказує на важливість подвійного зв'язку С-кільця-2,3 [125].

Деякі флавоноїди, такі як лютеолін, 3',4'-дигіроксифлавоон, галангін і морін були вперше виявлені як інгібітори ЦОГ, а такі похідні, як флавоон і апігенін є інгібіторами ЦОГ, а деякі похідні флавонолу, такі як кверцетин і мірицетин, є переважними інгібіторами ЛОГ [125].

Відомо, що ферменти ЛОГ є відповідальними за генерацію гідроксикислот і ЛТ з арахідонової кислоти. 5-, 8-, 12- і 15-ЛОГ локалізовані в різних клітинах/тканинах. Тоді як 15-ЛОГ синтезує протизапальну 15-гідроксіейкозатетраєнову кислоту (15-НЕТЕ), 5- і 12-ЛОГ беруть участь у провокуванні запальних/алергічних розладів. 5-ЛОГ виробляє 5-НЕТЕ і ЛТ. 5-НЕТЕ, ЛТА₄ і ЛТВ₄ є потужними хемоаттрактантами. LTC₄, LTD₄ і LTE₄ також відомі як повільно реагуючі речовини анафілаксії (SRS-A), скорочують

гладку мускулатуру дихальних шляхів, викликаючи синдром астми. 12-ЛОГ синтезує 12-НЕТЕ, яка агрегує тромбоцити та індукує запальну відповідь. Вплив флавоноїдів на 5- і 12-ЛОГ було ретельно вивчено, щоб з'ясувати проти-запальну властивість, і доступний огляд [124] підсумував попередні висновки інгібування ЛОГ ще у 90-х роках минулого століття. Флавоноли, включаючи кемпферол, кверцетин, морін і мирицетин, є інгібіторами 5-ЛОГ, але є менш активними проти 12-ЛОГ, проте вони є сильнішими інгібіторами, ніж флавоноли [126, 127].

Встановлено, що деякі поліфенольні сполуки, такі як каваова кислота, гідрокситирозол, ресвератрол, куркумін, нордігідрогваяретинова кислота і кверцетин, зменшують утворення ейкозаноїдів 5-ЛОГ *in vitro* [128].

Відомо, що значна кількість флавоноїдів присутня в рослинах у формі глікозидів, проте більшість повідомлень про біологічну активність флавоноїдів були зроблені в основному для агліконів. У науковій літературі також відомі результати деяких досліджень зв'язку «структура-активність» та гальмування медіаторів запалення. Наявність гідроксильних груп у положеннях 30 і 40 В кільця флавоноїдної структури посилює модуляторну дію на інгібіторну активність TNF- α [129], тоді як присутність лише одного гідроксилу мінімізує інгібування, а відсутність цієї групи перекриває гальмувальний ефект. Для інгібування виробництва iNOS або NO необхідна присутність щонайменше трьох гідроксилів [130]. Це стосується лютеоліну та його похідних, які мають катехолічний тип оксигенації в кільці В, а також оксигенації в кільці А. Положення 5 кільця А вносить значний внесок у протизапальну активність [131].

У іншому дослідженні [130] оцінено протизапальний потенціал 9 флавоноїдних агліконів: кемпферол, кверцетин, апігенін, хризин, діосметин, лютеолін, дайдзеїн, геністеїн і гесперетин. Серед них лютеолін був найактивнішим у інгібуванні NO та TNF- α . Встановлено, що кверцетин, який міститься у високій концентрації в таких рослинах як *Allium cepa*, *Camellia sinensis*, *Hypericum perforatum* і *Podophyllum peltatum* діє, сприяючи значному зменшенню обсягу набряку як у гострих, так і в хронічних моделях на рівні фенілбутазону [97].

Встановлено, що флавоноїди рутин, кверцетин і гесперидин мають проти-запальну дію. Такі рослини, як цибуля (*Allium cepa*), містять високу концентрацію кверцетину, і дослідження підтвердили протизапальну дію соку та екстрактів цибулі. *Abutilon indicum* також містить велику кількість кверцетину та має значну протизапальну дію. Крім того, часник містить велику кількість аліцину, який має потужну протизапальну дію [132, 133, 134].

Дослідження за участю кемпферолу, кверцетину та аромодендронових глікозидів та їхньої протизапальної активності внаслідок пригнічення рівнів NO в мікрогліальних клітинах, стимульованих ліпополісахаридом, показали, що глікозилювання послаблює супресорну активність аглікону. Незважаючи на ослаблення, деякі з глікозидів, залежно від положення та ступеня глікозилювання, зберігають інгібуючу здатність на продукцію NO, що свідчить про те, що глікозилювання флавоноїдів слід розглядати як важливий модулятор біологічної активності [135].

Іншими авторами показано, що глікозидна частина біологічно активних речовин може бути вирішальним фактором для їх біологічної активності, у багатьох ситуаціях глікозилювання лише покращує фармакокінетичні параметри [136]. Присутність метокси групи як замісника у флавоноїдах може значно перешкоджати їх протизапальній активності. Дослідженнями синтетичних балконів (всього 41 сполуки) підтверджено, що найбільш активні структури мають метокси групу у позиції, прилеглої до карбонілу [137].

Відомо, що якщо збудник не усунути належним чином, може виникнути хронічний запальний стан. З часом хронічний стрес викликає ушкодження, починаючи від втрати функції тканин і закінчуючи мутаціями ДНК, що може сприяти утворенню ракових клітин. У цьому прогресуванні пошкодження безперервне утворення АФК відіграє визначальну роль. Окислювальний стрес описується як змінена рівновага між утворенням АФК та ендogenous антиоксидантним захистом.

Царство рослин залишається важливим джерелом молекул з терапевтичним потенціалом для людини. У клінічних дослідженнях було показано, що деякі

рослини мають протизапальну дію завдяки наявності вторинних метаболітів [138, 139]. Поліфеноли можуть безпосередньо діяти проти хвороботворних мікроорганізмів, таких як віруси та бактерії, таким чином опосередковано усуваючи запальний процес, як широко продемонстровано для прополісу [139–141].

Ядерний фактор κB (NF- κB) є ключовим фактором транскрипції, відповідальним за експресію цитокінів, хемокінів та інших клітинних медіаторів запалення, і вважається одним із основних прозапальних шляхів [142]. У фізіологічних умовах цей фактор знаходиться в неактивній формі в цитоплазмі, зв'язаний з власним інгібуючим білком I $\kappa\text{B}\alpha$. Однак наявність прозапальних стимулів, таких як інфекції, АФК або інших ендогенних прозапальних медіаторів, призводить до швидкої активації NF- κB , який транслокується в ядро. NF- κB є чудовою мішенню для протизапальної дії різних молекул, у тому числі рослинного походження. Кілька класів поліфенолів можуть пригнічувати дію цього фактора транскрипції в різних клітинних моделях [143–145].

Як вже було описано поліфеноли, зокрема флавоноїди – це молекули зі значною антиоксидантною здатністю завдяки наявності фенольних кілець, які діють як електронні пастки для АФК. Незважаючи на таку пряму дію, останні наукові дані показали, що найкраща антиоксидантна активність досягається шляхом стимуляції ендогенного антиоксидантного захисту. Відомо, що фактор 2, пов'язаний з еритроїдним фактором 2 (Nrf2), регулює експресію ендогенних антиоксидантних ферментів, таких як каталаза та супероксиддисмутаза. В умовах спокою цей фактор зв'язується зі своїм інгібуючим білком, асоційованим білком kelch ECH (Keap1). Nrf2 активується підвищеним окислювальним стресом, який індукує від'єднання від Keap1 і зв'язування Nrf2 з антиоксидантним елементом, таким чином сприяючи транскрипції цитопротекторних ферментів [146].

Окислювальний стрес відіграє подвійну роль у запалених клітинах; з одного боку, це фундаментальний фактор для передачі сигналу для імуномодуляції та апоптозу, але з іншого боку, це потенційне джерело мутацій ДНК, здатних індукувати пошкодження ланцюга ДНК та нітрування гуанінових основ. Серед кількох генів, пов'язаних із пошкодженням ДНК і відповіддю на відновлення, ген

супресора пухлини p53 відіграє ключову роль, діючи як регулятор транскрипції в умовах стресу. Шляхи NF-κB, Nrf2 і p53 глибоко пов'язані, і їх регуляція можуть змінити долю клітини. Наприклад, p53 діє як супресор запалення, і він може інгібувати транскрипційну активність NF-κB [147].

Існує тісний взаємозв'язок між маркерами запалення, АФК і пошкодженням ДНК, що в свою чергу призводить до збільшення ймовірності пухлинних утворень. У цьому контексті поліфеноли можуть відігравати фундаментальну роль як у лікуванні запалення, так і в профілактиці його хронізації та в профілактиці онкопатологій [148].

Такі БАР як кверцетин, лютеолін, апігенін, фізетин, вогонін і байкалеїн показали протизапальну активність *in vitro* через різні клітинні механізми, і, як повідомлялося, вони також володіли значною протизапальною активністю на тваринних моделях запалення [149].

Інші рослинні БАР сапоніни, такі як гліциризин, є стероїдними глікозидами або поліциклічними терпенами, необхідними для синтезу кортизолу і статевих гормонів. Вони збільшують поглинання та використання певних мінералів [150] і можуть утворювати комплекси зі стероїдами, білками та мембранними фосфоліпідами, що визначає їх важливі біологічні властивості, такі як зміни проникності клітинної мембрани [151].

Інший клас рослинних БАР – дубильні речовини – використовуються для лікування різних захворювань, таких як діарея, високий кров'яний тиск, ревматизм, рани, проблеми з нирками, сечовипусканням, запальні процеси. Фармакологічна активність дубильних речовин зумовлена їх високою здатністю зв'язуватися з іонами металів (залізом, марганцем, міддю та іншими), антиоксидантною активністю та здатністю утворювати комплекси з іншими молекулами, такими як білки та полісахариди [152].

Терпени – рослинні БАР, які виявляють такі фармакологічні властивості, як протизапальні та антиноцицептивні, пригнічують агрегацію тромбоцитів і впливають на внутрішньоклітинному рівні на кілька етапів механізму трансдукції [153]. За даними дослідження [24] терпени і поліфеноли, що були виявлені

у високих концентраціях у *Nepenthes mirabilis* (Lour.), сприяли значному зниженню рівнів прозапальних цитокінів IL-6, IL-12 і TNF- α . Такі тритерпени як α/β -аміринацетат, німбін, філіцен і олеанолова кислоти виявлені у високих концентраціях у таких рослинах, як *Thymus serpyllum*, *Syzygium aromaticum*, *Salvia triloba*, *Rosmarinus officinalis*, *Origanum majorana*, *Ligustrum lucidum*, *Lavandula latifolia*. Ці сполуки діють, сприяючи значному зменшенню набряку при запаленні, їх ефекти співставні з ефектами гідрокортизону [24].

Таким чином, БАР рослин впливають на різні клітинні та молекулярні мішені, які задіяні в розвитку запалення та болю, що свідчить про полівалентність дії рослинних препаратів і зумовлює їхню більшу безпеку порівняно з синтетичними протизапальними препаратами, зокрема порівняно з НПЗЗ, та високу клінічну ефективність.

1.3 Характеристика біологічно активних речовин маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)) як перспективних для лікування запалення та болю

Зважаючи на дані про протизапальні та аналгетичні властивості багатьох БАР рослинного походження, що висвітлені в попередньому підрозділі, пошук нових протизапальних фітопрепаратів залишається актуальним для медичної та фармацевтичної науки.

З огляду на це, перспективним джерелом таких БАР є представник родини Айстрові – маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), також відома як пижмо дівоче. Це багаторічна трав'яниста рослина, родом з Євразії, Малої Азії та Балканського півострова, активно культивується в Україні та інших країнах Європи [25, 154, 155].

Маруна дівоча, яка належить до сімейства айстрових, – це багаторічна рослина, схожа на ромашку, яка зазвичай зустрічається в садах і вздовж доріг. Назва походить від латинського слова «fever reducer», що означає «зниження температури». Ще в першому столітті грецький лікар Діоскорид призначав маруну

дівочу для «всіх гарячих запалень». Маруна дівоча була відома як «середньовічний аспірин» або «аспірин 18 століття» [156]. Також рослина відома під назвою «featherfew – пір'янка» через її пір'ясте листя. Це низькоросла, густа, ароматна багаторічна рослина, яка виростає 0,3–1 м у висоту. Її жовто-зелене листя зазвичай менше 8 см в довжину, майже голе, перисто-двічі перисте. Квіти розпускаються з липня по жовтень, мають близько 2 см в діаметрі, вони нагадують ромашку, з якою їх іноді плутають, і мають один шар білих зовнішніх променевих суцвіть. Ця ароматна рослина видає сильний і гіркий запах, подібний камфорі. Листя розташоване почергово. Маленькі жовті квіти, схожі на ромашку, розташовані в щільному гроні з плоскою верхівкою [25, 154, 155].

Інтерес науковців до цієї рослини пов'язаний із широким спектром фармакологічної активності її БАР. Рослина виявляє протизапальну дію, заспокійливий ефект і широко використовується для лікування таких захворювань, як лихоманка, артрит, проблеми з травленням, мігрені.

Біологічна дія цієї рослини зумовлена переважно сесквітерпеновими лактонами, сполуками фенольної природи – флавоноїдами, гідроксикоричними кислотами, кумаринами, органічними та жирними кислотами, ефірними оліями [157, 157, 159].

Сесквітерпенових лактонів, які виділені з маруни дівочої, налічується близько 30, серед яких основними є евдесманоліди, гермакраноліди та гваяноліди. Базовим є сесквітерпеновий лактон партенолід, що відноситься до гермакранолідів [160].

Для партеноліду встановлені протиракові, протизапальні та антибактеріальні властивості, що робить його важливим кандидатом для подальших досліджень і розробки ліків на його основі [160 – 171].

Результати багатьох досліджень продемонстрували протизапальну дію партеноліду та її механізми *in vitro* [161]. Встановлено протизапальну активність партеноліду на моделі карагенінового набряку у щурів і мишей [162]. Серед можливих механізмів протизапальної дії показано здатність партеноліду знижувати рівні NF- κ B і 10 з 13 інших цитокінів на ранній фазі запалення та

підвищувати рівень NF- κ B та 11 з 13 інших цитокінів на пізній фазі запалення [163]. В подальших дослідженнях показано, що партенолід інгібує фактор транскрипції (NF- κ B), який є основним посередником імунної системи і відіграє центральну роль у регуляції запальних процесів шляхом контролю над експресією багатьох медіаторів і ефektorів запалення. До них належать цитокіни (наприклад, IL-1 β , IL-6, TNF- α) та їх рецептори, хемокіни (наприклад, експресовані та секретовані (RANTES, IL-8)), молекули клітинної адгезії, білки гострої фази та ферменти (ЦОГ2, індукцйбельна NO-синтаза та металопротеази (ММР) ММР-2 і ММР-9), в результаті діяльності яких утворюються медіатори запалення [164].

Загалом сесквітерпенові лактони, до яких відноситься партенолід, пригнічують фактори транскрипції, які беруть участь у синтезі медіаторів запалення, таких як цитокіни та хемокіни, шляхом алкілування залишку цистеїну в домені зв'язування ДНК субодиниці p65 [165].

Показано також, що партенолід знижує активність мієлопероксидази та експресії фосфо-NF- κ B p65 шляхом блокування фосфорилування та деградації білка I κ B, зменшує продукцію TNF- α та IL-1 β [166].

Результати дослідження *in vivo* впливу партеноліду на індуковану ліпополісахаридом вивільнення сироваткового IL-6, фактору некрозу пухлин (TNF)-альфа, IL-1 β та експресію ЦОГ2 у мишей показали, що лише один ген, IL-6, помірно гальмується під впливом партеноліду, що контрастує з багатьма дослідженнями *in vitro* [168].

В іншому дослідженні було вивчено вплив партеноліду на Akt/mTOR і шляхи NF- κ B, викликані активацією продукування медіаторів запалення в кератиноцитах. Використовуючи людські кератиноцити, було досліджено вплив партеноліду на утворення медіатора запалення пов'язане з Toll-подібним рецептором-4-опосередкованими Akt/mTOR і NF- κ B шляхами, які регулюють транскрипцію генів, залучених до імунної та запальної відповіді. Партенолід, інгібітор Akt, Bay 11-7085 та N-ацетилцистеїн послаблювали індуковане ліпополісахаридом вивільнення IL-1 β та ПГЕ2, підвищення рівня циклооксигенази,

утворення активних форм кисню, підвищення рівня Toll-подібного рецептора-4 і активацію Akt/mTOR і NF-κB в кератиноцитах. Ці результати вказують на те, що партенолід послаблює стимульоване ліпополісахаридом вироблення медіаторів запалення в кератиноцитах шляхом пригнічення опосередкованої Toll-подібним рецептором-4 активації шляхів Akt, mTOR і NF-κB. Активація шляхів сигнальної трансдукції, очевидно, регулюється активними формами кисню. Цей механізм пояснює здатність партеноліду послаблювати запальні захворювання шкіри, опосередковані мікробними продуктами [169].

На моделі запалення товстої кишки у мишей показано, що партенолід сприяє полегшенню запалення товстої кишки залежно від кишкової мікробіоти. Основний захисний механізм був пов'язаний з покращеним балансом Treg/Th17 у слизовій оболонці кишечника, опосередкованим збільшенням вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що утворюються в результаті діяльності мікробіоти. Отже, партенолід є модулятором кишкової мікробіоти, що є важливим для профілактики та лікування запальних захворювань кишечника [171].

Доведена анальгетична дія партеноліду у тесті корчів [172, 161]. Партенолід також вибірково активує TRPA1 в рекомбінантних (трансфіковані клітини) або нативних клітинах (нейронах трійчастого нерва щурів/мишей) і, шляхом впливу на TRPA1, активує закінчення трійчастого нерва [173], що, ймовірно, лежить в основі його нейромодуляторного впливу.

Партенолід визнаний як ефективний протипухлинний препарат, що запобігає зростанню ракових клітин [169, 174, 175], а також ефективний при раку матки, молочної залози [176], шлунка [177] та при лейкемії [178].

Протиракову активність партеноліду пов'язують з його проапоптозною дією, що реалізується через активацію p53 і підвищене вироблення активних форм кисню (АФК) виключно в пухлинних клітинах, при тому ж партенолід не впливає на нормальні клітини [169, 179]. Отримані також нові дані про те, що молекулярні механізми вказаних фармакологічних властивостей партеноліду пов'язані з пригніченням транскрипції проапоптозних генів та опосередкованим інгібуванням ядерного фактора каппа-легкого ланцюга активованих В-

клітин (NF- κ B) і трансдукцією сигналу та активацією транскрипції (STAT). Партенолід діє як на рівні транскрипції, так і шляхом прямого інгібування асоційованих кіназ (IKK- β). Також партенолід виявляє проапоптозну дію на моделі опосередкованого АФК апоптозі пухлинних клітин за допомогою внутрішнього апоптотичного сигнального шляху [180]. Унікальна здатність цієї сполуки не завдавати шкоди нормальним клітинам, але водночас індукувати сенсibiliзацію до зовнішньої та внутрішньої сигналізації апоптозу в ракових клітинах забезпечує важливу нову терапевтичну стратегію для лікування раку та розладів, пов'язаних із запаленням [168].

Отже сесквітерпенові лактони, зокрема партенолід, є важливою частиною основних діючих речовин маруни дівочої, але для них також описані небажані алергічні реакції, тому терапевтичне застосування екстрактів маруни дівочої, що містять менше сесквітерпенових лактонів є більш затребуваним [181].

Іншими важливими БАР маруни дівочої є сполуки фенольної природи – флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, органічні та жирні кислоти, ефірні олії. Такі сполуки, як апігенін, лютеолін і кверцетин вважаються найважливішими фенольними сполуками цієї рослини [157]. Саме антиоксидантна активність безпосередньо пов'язані з фенольними і флавоноїдними сполуками [182].

У дослідженні [181] показано, що екстракт маруни дівочої, практично вільний від партеноліду та інших альфа-ненасичених гамма-лактонів, що був збагачений похідними кофеїлу, включаючи хлорогенову кислоту (12%), 3,4-ді-О-кофеїлхіну кислоту (23,33%) і 3,5-ді-О-кофеїлхіну кислоту (31,78% разом з спільно елюйованим апігенін-7-О-глюкуронідом), виявляє високу антиоксидантну здатність на моделі поглинання вільних радикалів DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозил). Така дія зумовлена наявністю кофеїльних і флавоноїдних похідних з фенольними фрагментами.

У іншому дослідженні [183] було встановлено, що партенолід, етанольний і водний екстракт *T. parthenium* мають високу активність поглинання різних вільних радикалів. Зокрема показано, що інгібування оксиду азоту *T. par-*

thenium відбувається через пригнічення ферментів eNOS та iNOS на трансляційному та/або посттрансляційному рівнях [184].

З антиоксидантними властивостями пов'язують і радіопротекторну активність, тобто здатність водного та спиртового екстрактів листів *Tanacetum parthenium* і синтетичного партеноліду гальмувати викликаний радіацією окислювальний стрес [185].

Ефірні олії маруни дівочої містять камфору, камфен, хризантенілацетат, борнілацетат, герма крен D, α -пінен і α -бісаболол оксид B [186, 187, 188] і виявляють антибактеріальну, антикоагулянтну, протипухлинну і антифібринолітичну активність [189].

За даними фітохімічних досліджень трави маруни дівочої, яку вирощували на наукових ділянках ботанічного саду Національного фармацевтичного університету (Харків, 2019 р.) і використовували для отримання досліджуваних екстрактів, проведеними вітчизняними науковцями ідентифіковано 35 карбонових кислот (загальний вміст у траві маруни дівочої 26,54 мг/г). Серед визначених жирних та органічних кислот у траві маруни дівочої у найбільшій кількості були: бурштинова (4,89 мг/г, що становить 18%), левулінова (4,34 мг/г), лимонна (2,73 мг/г), пальмітинова (2,15 мг/г), лінолева (1,71 мг/г), щавлева (1,53 мг/г) та ліноленова (1,07 мг/г) кислоти [190].

Відомо, що бурштинова кислота є субстратом циклу Кребса і виявляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію [191]. Левулінова та лимонна кислоти, вміст яких становив 16% та 10% відповідно, за даними літератури [192] виявляють виражену антимікробну дію.

Серед поліненасичених жирних кислот ідентифіковано дві сполуки – лінолева та ліноленова кислоти, вміст яких значно вищий, ніж у сировині, заготовленій в Ірані (2,01%) [193]. Достатньо високим (1,83%) був вміст мононенасиченої олеїнової кислоти, на відміну від результатів закордонних досліджень (0,01%) [193]. Встановлені антиоксидантні властивості олеїнової кислоти [194]. Відомо про антипаразитарну активність олеїнової кислоти по відношенню до *Acanthamoeba castellanii* – збудника гранульоматозного амебного енцефаліту

[195]. Отже, високий відсоток цієї кислоти у сировині розширює можливості практичного застосування лікарських засобів на основі маруни дівочої.

Серед ароматичних кислот у траві маруни дівочої ідентифіковано: бензойну, фенілоцтову, саліцилову, ванілінову, р-оксибензойну, бузкову, ферулову, гентизинову та р-кумарову кислоти; домінуючі сполуки: р-кумарова (2,4%), бензойна (1,89%), ферулова (1,40%). Ароматичні кислоти виявляють такі види активності як антирадикальну, антимікробну, протизапальну, імуномодулювальну, протівірусну, гепатопротекторну, жовчогінну, антиаритмічну, гіпотензивну, антиагрегантну [196, 197, 198].

Встановлено антимікробні властивості активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) [199].

Показано, що водний екстракт *T. parthenium* виявляє анксиолітичну та антидепресантну дію у мишей, не впливаючи на рухову активність піддослідних. Автори припускають, що анксиолітичні та антидепресантні ефекти *T. parthenium* виникають, принаймні частково, через участь ГАМК-ергічної системи, тому ці результати підтверджують перспективність використання *Tanacetum parthenium* при супутніх захворюваннях тривоги та депресії [200].

Отже, наведені дані свідчать про широкий спектр фармакологічної активності БАР маруни дівочої, серед якого доцільно виділити протизапальну, анагетичну, протипухлинну активність.

Ще в 1978 році маруну дівочу вперше вільно використовували як профілактичний засіб від мігрені у Великій Британії. Багато клінічних випробувань підтверджують використання рослини для профілактики мігрені та лікування ревматичних захворювань, артриту та нерегулярних менструальних циклів [25]. Маруна дівоча лікує головний біль мігрені за допомогою багатьох механізмів, а активний компонент партенолід є потужним інгібітором поліморфноядерних лейкоцитів, рецепторів серотоніну 5-гідрокситриптаміну (5-НТ) і простагландинсинтетази. Доза маруни дівочої у вигляді подрібнених листків та квітів (із стандартизованим вмістом партеноліду 0,2-0,4%) для лікування мігрені становить від 100 до 300 мг до чотирьох разів на день. За даними клінічних

випробувань, корисні ефекти *Tanacetum parthenium* для профілактики мігрені можна побачити протягом 4-6 тижнів після початку терапії. Тривалість лікування є різною для окремих людей, які страждають на мігрень. Щоправда у 2004 році системний огляд, опублікований у Кокранівській базі даних, оцінив докази ефективності *Tanacetum parthenium* для профілактики мігрені як такі, що потребують доповнення [201]. Можливими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням маруни дівочої, є біль у животі, нудота, блювання, виразки в ротовій порожнині та підвищений ризик кровотечі. Припинення терапії препаратами маруни дівочої може призвести до симптомів відміни, таких як безсоння, біль у суглобах, нервозність і головний біль, тому пацієнтам слід порадити зменшити дозу, а потім повністю припинити прийом маруни дівочої за 2-3 тижні до операції або на початку будь-якої антикоагулянтної або терапії тромбocyтами, оскільки рослина виявляє антиагрегантну дію і може призводити до розвитку кровотеч [202].

Таким чином, наявність біологічно активних речовин у маруні дівочій, що виявляють широкий спектр фармакологічної активності, зокрема протизапальну та анальгетичну [203], зумовлюють актуальність подальших наукових пошуків щодо створення нових протизапальних препаратів з цієї рослини. Враховуючи, що вміст БАР у рослині залежить від географічного місця росту рослини, доцільним є дослідження фармакологічної активності новостворених препаратів з ендемічних рослин.

Висновки до розділу 1

Таким чином, запалення як типовий патологічний процес лежить в основі багатьох захворювань людини інфекційної та неінфекційної природи, корелює з різними розладами та хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, діабет, рак, серцево-судинні захворювання та інші і є провідним патогенетичним механізмом розвитку та перебігу багатьох захворювань опорно-рухового апарату: остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю у спині та інших.

Біль, що виникає в результаті альгогенної дії медіаторів запалення і значно знижує якість життя пацієнтів є незмінним супутником запального процесу, що потребує ефективної фармакокорекції.

Для контролю запалення та болю і покращення якості життя людини використовуються численні фармакологічні засоби: глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) і антицитокінові препарати, які поряд з протизапальною та аналгетичною дією виявляють ряд несприятливих побічних ефектів, що ускладнює їх використання. Зважаючи на небажані ефекти НПЗЗ, потреба в нових протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових, безпечніших, ефективних молекул з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема з рослинних джерел.

Зростання використання фітозасобів зумовлено, в першу чергу, саме їхньою високою безпекою, а також більш фізіологічним втручанням у біохімічні процеси людського організму, що обумовлено подібністю структури БАР рослин за своєю будовою активним речовинам організму. Ще однією важливою перевагою фітозасобів є полівалентність фармакологічної дії, тобто здатність впливати на різні клітинні та молекулярні мішені, які задіяні в розвитку патології, зокрема запалення та болю, що зумовлює їхню високу клінічну ефективність і більшу безпеку порівняно з синтетичними протизапальними препаратами, зокрема порівняно з НПЗЗ.

Перспективною лікарською рослинною сировиною з прогнозованими протизапальними та аналгетичними властивостями є маруна дівоча – *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip – багаторічна трав'яниста рослина-геліофіт роду пижмо (*Tanacetum* L.) родини Айстрові (*Asteraceae* L.). Трава маруни дівочої виявляє протизапальний, кардіотонічний, антипіретичний, спазмолітичний та антиоксидантний ефекти, проте особливий інтерес науковців з усього світу маруна дівоча привертає завдяки своїй антимигренозній та протизапальній активності, обумовленій перш за все, сесквітерпеновими лактонами та фенольними сполуками.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Substantiation of creation of a new anti-inflammatory phytomedicine with a Tanacetum (*Tanacetum parthenium* L.) thick extract according to the results of efficiency on the model of arthritis in rats. *Phytopharmacology of kidneys, liver and metabolism: materials International. scientific-practical conf.*, Kharkiv, May 19-20, 2022. Kh. : NUPh, 2022. P.93-94.

2. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Кириченко І. В. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації: мат. наук.-практ. internet-конф.*, м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 333-340.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дисертаційній роботі були досліджені маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД, отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Т. М. Гонтової та стандартизовані фармакопейними методами [204, 205].

ЛЕМД являє собою в'язку масу темно-зеленого кольору зі специфічним запахом, яка розтягується у нитки і знову об'єднується у суцільну масу [204, 205].

ГЕМД – це темно-коричнева в'язка маса із сильним специфічним ароматом [204].

Фенольний профіль ГЕМД досліджено методом ВЕРХ і виявлено 12 сполук та визначено їх кількісний вміст (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук ГЕМД

Фенольні сполуки ГЕМД	Вміст, мкг/г
1	2
Апігенін	2021,60 ± 43,55
Кверцетин	579,62 ± 5,74
Хлорогенова кислота	9593,99 ± 32,95
4-О-кофеїлхінна кислота	2072,92 ± 4,60
3,4-дикофеїлхінна кислота	27304,75 ± 113,37
3,5-дикофеїлхінна кислота	9341,57 ± 53,29
4,5-дикофеїлхінна кислота	14631,30 ± 116,28
Неохлорогенова кислота	2545,30 ± 6,54

Продовження табл. 2.1

1	2
Кемпферол-3-рутинозид	1193,07 ± 4,60
Елагова кислота	739,10 ± 1,70
Рутин	1901,08 ± 54,94
Ізокверцетрин	507,79 ± 19,85
Загальна сума сполук	72432,09

Загальна сума ідентифікованих сполук склала 72432,09 мкг/г, кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить $5,16 \pm 0,03\%$, а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – $13,92 \pm 0,02\%$ [204].

ЛЕМД було стандартизовано за вмістом партеноліду – 6,48 % (не менше 2,5%) [204, 205].

Для планування фармакологічних експериментальних досліджень були використані основні принципи концепції Quality by design [206]. План дослідження був схвалений комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 25.06.2021 р.).

Усі дослідження на тваринах було проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, атестованого ДЕЦ МОЗ України. Під час експерименту тварини утримувалися в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» та вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [207] та методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗУ «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [208].

Тварин утримували відповідно до діючих правил по пристроях, обладнанню та віварію при температурі повітря в приміщенні 21-24°C, вологості не більше 60-65 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком

експерименту щури проходили акліматизацію протягом 7 днів в умовах кімнати для проведення випробувань.

У скринінговому дослідженні аналгетичної активності ЛЕМД та ГЕМД були використані білі лабораторні статевозрілі миші самці масою 18-20 г. Розподіл тварин за групами в експерименті проводився рандомно.

Антиноцицептивна активність досліджуваних екстрактів була вивчена на моделі термічного подразнення кінцівок у тесті «Гаряча пластина», для якої характерний переважно центральний механізм формування болю [210]. Тварини були поділені на групи по 5-6 у кожній: тварини 1, 2, 3 груп отримували ЛЕМД відповідно у дозах 25; 50 та 100 мг/кг; тварини 4; 5 та 6 груп отримували ГЕМД відповідно у дозах 25; 50 та 100 мг/кг; тварини 7 групи отримували препарат порівняння диклофенак натрію («Диклофенак натрія» таблетки по 50 мг, виробництва ПрАТ«Червона зірка», Україна) у його ефективній дозі 8 мг/кг [208]; тварини 8 групи отримували препарат порівняння метамізол натрію («Анальгін» таблетки по 500 мг, виробництва АТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 500 мг/кг [208]. Дози досліджуваних екстрактів були вибрані емпірично, базуючись на власному досвіді дослідження. Усі засоби вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі одноразово за 1 год до відтворення моделі. Мишей поміщали на нагріту до 54,6°C металеву пластину, постійна температура якої підтримувалася ультратермостатом. Показником больової чутливості була тривалість перебування тварин (латентний період (ЛП, сек)) на пластині до прояву характерної відповіді поведінки на ноцицептивне подразнення – облизування лапок. Цей показник реєструвався до введення досліджуваних екстрактів і препаратів порівняння та через 1, 2 та 3 години після. Аналгетичну активність (АА, %) досліджуваних об'єктів оцінювали за збільшенням часу перебування тварин на гарячій пластині до появи реакції (ЛП) порівняно з вихідними даними (ЛПо) за формулою (2.1) [208]:

$$AA = (ЛПд - ЛПо) / ЛПо * 100 \%, \quad (2.1)$$

де АА – аналгетична активність, %;

ЛПо – латентний період (сек) відповіді на ноцицептивну стимуляцію (сек) на 0 год. дослід, тобто вихідні дані;

ЛПд – латентний період (сек) відповіді на ноцицептивну стимуляцію на певну год. дослід.

На моделі хімічного подразнення «Оцтовокислі корчі», для якої характерний переважно периферичний механізм формування болю [210], проводили подальше дослідження аналгетичних властивостей досліджуваних екстрактів у найбільш ефективній дозі, вибраній за результатами попереднього дослідження. Білі лабораторні статевозрілі миші самці масою 18-20 г. були поділені на групи (по 6 тварин у кожній): 1 – інтактний контроль (тварини отримували дистильовану воду); 2 – тварини, які отримували ГЕМД у дозі 50 мг/кг; 3 – тварини, які отримували ЛЕМД у дозі 50 мг/кг; 4 – тварини, які отримували препарат порівняння НПЗЗ диклофенак натрію («Диклофенак натрія» таблетки по 50 мг, виробництва ПрАТ«Червона зірка», Україна) у його ефективній дозі 8 мг/кг. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково, за одну годину до відтворення моделі. Мишам внутрішньочеревно вводили 0,6% розчин оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла, що призводило до скорочення черевних м'язів, вигинання спини та витягування задніх кінцівок. Кількість характерних «корчів» реєстрували протягом 15 хвилин після введення альгогену. Аналгетичну активність досліджуваних засобів оцінювали за зменшенням їх кількості порівняно з контролем [208] за формулою 2.2:

$$AA = ((KK_k - KK_d) / KK_k) * 100 \%, \quad (2.2)$$

де АА – аналгетична активність, %;

ККк – середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

ККд – середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

Оцінка результатів дослідження була проведена із застосуванням пакета стандартних програм статистики, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ за критерієм Манна Уїтні в тесті «Гаряча пластина» та за критерієм Ньюмана-Келса в тесті «Оцтовокислі корчі» [211].

З метою дослідження протизапальних властивостей досліджуваних екстрактів була використана модель зимозанового набряку лапи у щурів [208, 209].

У досліді використано 30 білих нелінійних самців щурів з вихідною масою 160-180 г, віком 3,0 місяці. Групи тварин сформовані методом випадкового відбору з використанням маси тіла як головної ознаки (розкид значень вихідної маси поміж і всередині груп не перевищував $\pm 10\%$) [208]. Тварин розподілили на 5 груп: перша – негативний контроль (КП), тварини отримували розчинник (дистильована вода), друга і третя – тварини отримували ГЕМД у дозі 50 мг/кг та ЛЕМД у дозі 50 мг/кг; четверта та п'ята – отримували препарати порівняння гранули Кверцетин («Кверцетин» гранули 0,04 г/1 г по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ», Україна) [212] у дозі 11 мг/кг і таблетки Диклофенак натрію («Диклофенак натрія» таблетки по 50 мг, виробництва ПрАТ«Червона зірка», Україна) у дозі 8 мг/кг [208], відповідно. Дозу кверцетину, виходячи з рекомендованої дози для людини [212], перераховано з урахуванням міжвидових відмінностей.

Досліджувані засоби та препарати порівняння вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину тваринам через металевий зонд [208] у об'ємі 1 мл/100 г, тварини групи КП отримували дистильовану воду в аналогічному об'ємі.

Запалення викликали субплантарним уведенням 2 % розчину зимозану у задню ліву кінцівку [208, 209]. Досліджувані зразки вводили внутрішньошлунково одноразово за 1 годину до введення флогогену та спостерігали за розвитком набряку. Ефективність застосування зразків оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (0,5, 1, 2, 3 години) у порівнянні з тваринами групи КП та препаратами порівняння – кверцетин та ДН.

Результати представляли як різницю об'ємів стопи в момент виміру та його вихідним значенням у мл. Об'єм стопи визначали за допомогою плетиз-

мометра (PanLab LE7500, Spain). Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваних об'єктів при даній патології розраховували показник їх антиексудативної активності (АЕА, %) за формулою 2.3:

$$АЕА = ((\Delta V_{ПК} - \Delta V_{Д}) / \Delta V_{ПК}) * 100\%, \quad (2.3)$$

де АЕА – антиексудативна активність, показник пригнічення розвитку набряку у дослідних тварин у порівнянні з тваринами групи КП, %.

$\Delta V_{Д}$ і $\Delta V_{ПК}$ – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стопи у дослідній і в контрольній групі відповідно, мл.

На наступному етапі було проведено дослідження протизапальної активності ГЕМД на моделі запалення, викликаного карагеніном. Білі лабораторні статевозрілі щури масою 180-200 г були розділені на групи по 6 тварин у кожній: 1 – контрольна патологія (тварини з карагеніновим набряком, які отримували дистильовану воду); 2 – тварини з набряком, які отримували досліджуваний екстракт у дозі 50 мг/кг; 3 – тварини з набряком, які отримували препарат порівняння диклофенак натрію («Диклофенак натрія» таблетки по 50 мг, виробництва ПрАТ«Червона зірка», Україна) у його ефективній дозі 8 мг/кг [208], 4 – тварини з набряком, які отримували препарат порівняння кверцетин у дозі 11 мг/кг («Кверцетин» гранули 0,04 г/1 г по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ», Україна). ГЕМД та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 5 діб та на 6 добу за 1 год до ін'єкції карагеніну (1% розчин вводили субплантарно у задню стопу щура в об'ємі 0,1 мл). За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 30 хв, 1; 2; 3 та 4 години, для чого вимірювали об'єм лап в мл за допомогою плетизмометра (PanLab LE7500, Spain).

Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали як здатність зменшувати об'єм набряку ураженої кінцівки у порівнянні з такою у контрольній патології за формулою 2.3.

У досліді вивчення протизапальної активності ГЕМД на моделі запалення, викликаного гістаміном, білі безпородні статевозрілі щури були розділені на групи по 6 тварин у кожній: 1 – контрольна патологія (тварини з гістаміновим набряком (ГН), які отримували дистильовану воду); 2 – тварини з ГН, які отримували досліджуваний екстракт у дозі 50 мг/кг; 3 – тварини з ГН, які отримували препарат порівняння диклофенак натрію («Диклофенак натрія» таблетки по 50 мг, виробництва ПрАТ«Червона зірка», Україна) у дозі 8 мг/кг [208], 4 – тварини з ГН, які отримували препарат порівняння кверцетин у дозі 11 мг/кг («Кверцетин» гранули 0,04 г/1 г по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ», Україна), 5 – тварини з ГН, які отримували препарат порівняння лоратадин у дозі 1 мг/кг («Лоратадин» таблетки по 10 мг виробництва ПрАТ «КМП», Україна). Досліджуваний екстракт та препарати порівняння вводили у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 5 діб та на 6 добу за 1 год до ін'єкції гістаміну (0,1% розчин вводили субплантарно у задню стопу щура в об'ємі 0,1 мл). За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 30 хв, 1 та 1,5 год, для чого вимірювали об'єм лап в мл за допомогою плетизмометра (PanLab LE7500, Spain). Протизапальну активність оцінювали аналогічно, як і на моделі карагенінового набряку за формулою 2.3.

НПЗЗ інгібітор циклооксигенази ЦОГ-1 та ЦОГ-2 диклофенак натрію та кверцетин інгібітор ліпооксигенази (ЛОГ) використовували, як препарати порівняння на моделях карагенінового і гістамінового набряків. На моделі гістамінового набряку також використовували антигістамінний препарат лоратадин та на моделі анальгезії ненаркотичний аналгетик метамізол натрію (анальгін). Усі препарати порівняння, окрім кверцетину, були стабілізовані Твіном-80. Кверцетин вводили у вигляді гелю, що утворювався після контакту з теплою водою за рахунок вмісту пектину у складі препарату.

Статистичну обробку отриманих результатів обробляли методами варіаційної статистики з розрахунком середніх значень (M) та їх стандартних помилок (m). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовано параметричні методи аналізу (однофакторний дисперсійний аналіз *ANOVA*, критерій Ньюме-

на-Кейлса) та непараметричні методи аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні) у відповідності з характером розподілу (W-критерій Шапіро-Уїлка). Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для розрахунків застосовували стандартний пакет програм «Statistica 6.0» та MS Excel 2007 [211].

На наступному етапі була досліджена ефективність ГЕМД на моделі хронічного запалення – ад'ювантного артриту у щурів (АДА). АДА є найпоширенішою в експериментальній фармакології моделлю системного запалення, яке супроводжується ураженням тканин суглобів, і найбільш близько відтворює патогенез і морфофункціональні зміни при колагенових захворюваннях у людей [214, 215]. Враховуючи це, у дослідженні була використана саме ця експериментальна модель.

Як препарат порівняння (ПП) використовували відомий НПЗЗ «Диклофенак натрію» (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», серія EG30919), який виявляє виразну протизапальну і аналгетичну дію та є найбільш вживаним неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

Ад'ювантний артрит викликали одноразовим підшкірним введенням в основу хвоста білих нелінійних щурів-самців з масою тіла 200-220 г 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ). Через 7 діб у подошву правої задньої кінцівки щурів введення ПАФ повторювали [216].

Тварин було розподілено на 4 групи по 9 щурів у кожній, в інтактній групі було 6 тварин: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – контрольна патологія (КП) – тварини, яким на тлі патології вводили дистильовану воду в дозі 1 мл/100 г; 3 група – тварини, яким на тлі патології вводили ГЕМД у дозі 50 мг/кг; 4 група – тварини, яким на тлі патології вводили ПП диклофенак натрію у середньоєфективній дозі 8 мг/кг [208]. Враховуючи тяжкість патології, досліджуваний екстракт дослідним тваринам вводили у ефективній дозі 50 мг/кг, яку визначено у результаті скринінгу аналгетичної активності в тестах «Гаряча пластина» і «Оцтовокіслі корчі» та протизапального ефекту на моделі гострого зимозанового набряку лапи у щурів. Досліджувані засоби вводили з 1-

го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу: ГЕМД у вигляді водного розчину, препарат порівняння – у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном-80.

Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометру (PanLab LE7500, Spain) та виражали у мл витисненої рідини при зануренні пошкодженої лапи тварини у колбу пристрою. Про ефективність досліджуваних засобів судили за здатністю зменшувати набряк ураженої лапи у порівнянні з тваринами з групи ПК в динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення другої дози ПАФ у праву лапу. Антиексудативну активність (АЕА) досліджуваних засобів оцінювали за здатністю зменшувати набряк ураженої стопи, виражали у відсотках (%) зниження набряку у порівнянні з тваринами з групи позитивного контролю. Розрахунки АЕА проводили за формулою 2.3.

Інтенсивність запального процесу у щурів оцінювали за показниками периферичної крові: кількістю лейкоцитів, швидкістю зсідання еритроцитів (ШЗЕ) [217], біохімічними показниками сироватки крові (сіалові кислоти, активність лужної фосфатази (ЛФ)) [218]. Визначення біохімічних та гематологічних показників проводили у два етапи: визначення профілактичної дії досліджуваних засобів – на 14-ту добу експерименту (момент генералізованого артрити і лікувальна дія – на 28-му (показники периферичної крові) та 30-ту добу (біохімічні показники сироватки крові) експерименту. Вміст С-реактивного білка (СРБ) досліджували відповідно до інструкцій до наборів реактивів виробника (НПЛ «Гранум», м. Харків, Україна). Рівні інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α) вимірювали на імуноферментному аналізаторі та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – спектрофотометрично згідно інструкції до набору.

Після виведення тварин з експерименту шляхом евтаназії під легким ефірним наркозом на 30 добу було здійснено забір суглобів, які відсепаровували від шкіри та м'язів і фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, після промивання у проточній воді декальцинували у 5% розчині азотної кислоти протягом 14-16 днів. Після проведення по спиртах висхідної концентрації тканини заливали в целлоїдин-парафін за стандартною методикою. З блоків виготовляли

фронтальні зрізи завтовшки 6-8 мк, щонайменше по три зрізи з кожного суглоба. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Всі етапи виготовлення мікропрепаратів були проведені відповідно з OARSI (Osteoarthritis Research Society International) рекомендаціями [219].

Аналіз морфометричних показників становить важливий аспект моделювання патології, бо дозволяє проводити більш об'єктивний моніторинг змін. Ми проводили морфометричні вимірювання на мікропрепаратах за допомогою програми *Top View* та визначали: товщину хряща як відстань від поверхні хряща до лінії остеохондрального сполучення (вимірювання проводилися в трьох точках лише на ділянках, де хрящ зберігав свою цілісність); щільність розташування хондроцитів на умовній одиниці площі. За чотирьох бальною шкалою оцінювали такі показники [220]: клітинна проліферація у періартикулярних тканинах: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – кілька дрібних вогнищ; 2 бали – екстенсивні осередкові інфільтрати; 3 бали – екстенсивні інфільтрати, що інвазують капсулу з утворенням агрегатів; ерозія хряща: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – поверхневі осередкові ушкодження більш ніж в одній ділянці; 2 бали – локалізовані глибокі руйнування; 3 бали – глибокі екстенсивні ерозії у кількох осередках; формування паннуса: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – паннус формується на 1-2 ділянках; 2 бали – паннус формується не більше, ніж у 4-х ділянках з інфільтрацією або плоским розростанням по суглобовій поверхні; 3 бали – формування паннуса більш ніж у 4-х місцях або дуже екстенсивне формування у 2-х місцях; проліферація синовії: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – помірною проліферацією, синовіоцити розташовані у 2-4 ряди; 2 бали – синовіоцити утворюють 4 і більше шарів, відсутність або помірною інвазією кістки та/або хряща; 3 бали – виражена проліферація, що призводить до інвазії хряща та стертості суглобової поверхні.

Мікроскопічні дослідження проводили під мікроскопом *Gratum Trino R 6003 (DSM-310)*. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили із застосуванням непараметричного критерію (*Statistics 6, Mann-Whitney U Test* та критерію Фішера).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою стандартного пакету програм «Statistica v. 6.0» з використанням параметричних (критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних методів (критерії Крускала-Уолліса і Манна-Уїтні). Перевірку на нормальність розподілу даних проводили за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Відмінності між групами вважали статистично значущими при рівні $p < 0,05$ [211].

Завданням наступного етапу було дослідження впливу ГЕМД на стан слизової оболонки шлунка і параметри його гострої токсичності.

У досліді вивчення гострої токсичності ГЕМД використано 24 білих щури (12 самців, 12 самок) з вихідною масою 160-180 г, віком 3,5-4 місяці. Групи тварин формували методом випадкового відбору з використанням маси тіла як головної ознаки (розкид значень вихідної маси поміж і всередині груп у межах однієї статі не перевищував $\pm 10\%$). Тварин розподілили на 2 групи: перша – негативний контроль (НК, 6 самців і 6 самок), тварини отримували розчинник (дистильована вода), друга – тварини отримували ГЕМД у дозі 5000 мг/кг (6 самців, 6 самок). Досліджуваний засіб вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину у максимальному обсязі 2 мл/100 г маси тіла тварин через металевий зонд. Контрольним тваринам вводили еквівалентну їх масі кількість води.

Дію досліджуваного засобу на організм експериментальних тварин вивчали протягом 14 днів [221]. Перед введенням тварини голодували впродовж ночі (12-14 годин). Маса тіла усіх дослідних тварин вивчали перед введенням ГЕМД (вихідний стан), потім через 3, 7 і 14 діб. Загальний стан тварин оцінювали одразу після введення ГЕМД та впродовж 14 діб за фізіологічними показниками (зовнішній вигляд, поведінка, дихання, слиновиділення, сечовипускання, дефекація). Після закінчення експерименту всіх щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під легким хлороформним наркозом, відповідно до положень [221, 222] і проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів (печінки, серця, легенів, нирок, наднирників, тимуса,

сім'яників, селезінки), визначали абсолютну і відносну масу внутрішніх органів (коефіцієнт маси (КМ), %), останню за формулою 2.4:

$$\text{КМ}_{\text{органу}} = (m_{\text{органу}}(\text{г}) / M_{\text{тварини}}(\text{г})) * 100\% \quad 2.4$$

З метою виявлення можливого токсичного впливу ГЕМД на фізіологічний стан організму щурів, їх стан порівнювали зі станом інтактних тварин, окремо для самців і окремо для самок.

Дослідження впливу ГЕМД на стан слизової оболонки і секреторної функції шлунка проводили за методом Андрєєвої Н. І. та Шарової С. Д. [223, 224]. Цей метод рекомендовано для дослідження стану слизової оболонки шлунка (СОШ) з одночасним з'ясуванням можливого впливу на секреторну функцію шлунка у тварин. У досліді використано 12 білих щурів самців з вихідною масою 160-180 г, віком 3-3,5 місяці. Тварин розподілили на 2 групи: перша – негативний контроль, тварини якої отримували розчинник (дистильована вода), друга – тварини якої отримували ГЕМД внутрішньошлунково дозою 50 мг/кг, яка визначена як умовно-ефективна за протизапальною активністю [233] після 48 годинного позбавлення їжі, без обмеження у прийомі води. Контрольним тваринам вводили еквівалентну їх масі кількість води, з розрахунку 2 мл/100 г. Через 1 годину після введення тваринам під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг, внутрішньоочеревинно) (сертифікат №001528 від 15.03.2020 р.) робили лапаротомію і накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 години накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, виймали шлунок і вимірювали об'єм шлункового соку. Інтенсивність секреції шлункового соку перераховували на 100 г маси тіла тварини. Загальну і вільну кислотність визначали шляхом титрування шлункового соку 0,1 N розчином гідроксиду натрію в присутності індикаторів фенолфталеїну і бромтимолового синього. Загальну і вільну кислотність виражали кількістю мілілітрів 0,1 N розчину гідроксиду натрію, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між загальною і вільною кислотністю [224].

Для дослідження виразкоутворення, шлунок розтинали розрізом вздовж великої кривизни, промивали фізіологічним розчином і викладали на папері внутрішньою поверхнею ввєрх, потім досліджували слизову оболонку за допомогою збільшувального скла ($\times 3$). Стан СОШ оцінювали макроскопічно за такими критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів, виразок, ерозій. Була використана бальна система оцінки [224]: 0 – відсутність видимих ушкоджень; 1 – наявність набряку або крововиливів, 1-3 невеликих виразок; 2 – кілька невеликих виразок (більше 3) або 1 виразка значних розмірів; 3 – виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 – кілька великих виразок; 5 – проривна виразка. Потім у кожній групі підраховували суму балів, з якої виводили середню арифметичну величину, яка характеризувала середній ступінь виразки у групі. Характер впливу ГЕМД оцінювали за ушкодженням СОШ та можливого впливу на секреторну функцію шлунка у порівнянні з групою негативного контролю.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних пакетів Microsoft Excel та програми STATISTICA (версія 6) з використанням параметричних та непараметричних критеріїв [211].

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО ТА ГІДРОФІЛЬНОГО ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ (*Tanacetum parthenium* L.)

Біль є одним з основних ознак запалення – реакції тканин на пошкодження (механічне або імунне) або інфекцію. Місцеві зміни, що виникають у вогнищі запалення є результатом послідовного формування різноманітних про- та протизапальних медіаторів. Тканинні аміни, такі як гістамін і серотонін, кініни, ліпідні медіатори: простагландини і хемотаксичний лейкотрієн В₄ викликають місцеве розширення і підвищення проникності судин, сенсibiliзують больові рецептори (ноцицептори) [225, 226].

Метою даного етапу було експериментальне дослідження аналгетичної активності екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделях термічного та хімічного больового подразнення.

3.1 Дослідження аналгетичної активності ліпофільного та гідрофільного густих екстрактів трави маруни дівочої в тесті «Гаряча пластина»

Проведення тесту «Гаряча пластина» передбачає вивчення антиноцицептивної активності досліджуваних засобів при соматично поверхневому гострому болю, в розвитку якого задіяні переважно центральні механізми [210]. Результати тесту «Оцтовокіслі корчі» дають можливість зробити висновок про аналгетичну дію досліджуваних засобів при гострому вісцеральному та соматично глибокому болю, в розвитку якого задіяні переважно периферичні механізми [210].

Отримані результати експериментів наведено в табл. 3.1 та 3.2.

Результати проведених досліджень показали, що у тесті «Гаряча пластина» препарати порівняння диклофенак натрію та метамізол натрію виявили ві-

рогідну аналгетичну активність на рівні 37; 72; 52% та 24; 72; 62% відповідно на першу, другу та третю годину тестування після введення. Відомо, що в механізмі аналгетичної дії обох препаратів центральний компонент займає важливе місце [227], чим і пояснюється їх висока фармакологічна активність.

Таблиця 3.1

**Аналгетична активність екстрактів трави пижми дівочої
(*Tanacetum parthenium* L.) у тесті «Гаряча пластинка»**

Групи тварин	Доза, мг/кг	Латентний період (ЛП) відповіді на ноцицептивну стимуляцію (сек), аналгетична активність (АА, %)						
		0 год. (ЛП ₀)	1 год. (ЛП _д)	АА, %	2 год. (ЛП _д)	АА, %	3 год. (ЛП _д)	АА, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ГЕМД (n = 6)	100	361 ± 16 ^{#&}	372 ± 16 ^{#&}	3	406 ± 14 ^{#&}	13	428 ± 11 ^{*#&}	19
	50	430 ± 19 ^μ	562 ± 33 ^{*μ}	31	632 ± 20 ^{*#& μ}	47	591 ± 38 ^{*# μ}	37
	25	483 ± 25 ^μ	502 ± 29 ^{& μ}	4	533 ± 29 ^{#&μπ}	10	579 ± 56	20
ЛЕМД (n = 6)	100	496 ± 38	580 ± 42	17	588 ± 41 ^{#&}	19	621 ± 48	25
	50	411 ± 31	541 ± 22 ^{* α}	32	610 ± 27,83 ^{*#&}	48	511 ± 37 [#]	24
	25	416 ± 12	444 ± 14 ^{#&}	7	549 ± 18 ^{*#&}	32	527 ± 22 ^{*#&}	27

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Мета- мізол натрій (n = 5)	500	439±16	546 ±28*	24	756±34*	72	712 ± 29*	62
Дикло- фенак натрію (n = 5)	8	427±18	586 ±10*	37	733±26*	72	649 ± 22*	52

Примітки:

- * – порівняно з вихідним значенням (критерій Манна Вітні), $p < 0,05$
- # – статистично достовірні відмінності з Метамізолом натрієм, 500 мг/кг, $p < 0,05$
- & – статистично достовірні відмінності з Диклофенаком натрію, 8 мг/кг
- μ – статистично достовірні відмінності з ГЕМД, 100 мг/кг, $p < 0,05$
- π – статистично достовірні відмінності з ГЕМД, 50 мг/кг, $p < 0,05$
- α – статистично достовірні відмінності з ЛЕМД, 100 мг/кг, $p < 0,05$
- ε – статистично достовірні відмінності з ЛЕМД, 50 мг/кг, $p < 0,05$
- n – кількість тварин у групі.

ГЕМД у інтервалі доз 25-100 мг/кг виявляв різну за виразністю аналгетичну дію. Найбільш фармакологічно активним ГЕМД був у дозі 50 мг/кг на рівні 31; 47 та 37% відповідно на першу, другу та третю годину тестування, що супроводжувалося статистично достовірним підвищенням часу до появи відповіді

на ноцицептивну стимуляцію порівняно з вихідними даними. За величиною аналгетичного ефекту у дозі 50 мг/кг ГЕМД достовірно поступався ефекту метамізолу натрію та на другу і на третю годину тестування і на другу годину – диклофенаку натрію ($p < 0,05$). У дозі 100 мг/кг ГЕМД виявляв вірогідну аналгетичну активність на рівні 19% лише на третю годину тестування. ГЕМД у найнижчій досліджуваній дозі 25 мг/кг не чинив достовірної дії.

Для ЛЕМД встановлена достовірна аналгетична активність ($p < 0,05$) у дозах 25 та 50 мг/кг відповідно на другу та третю годину тестування на рівні 32 та 27% (доза 25 мг/кг) і на першу та другу годину тестування на рівні 32 та 48% (доза 50 мг/кг). ЛЕМД у дозі 50 мг/кг виявляв більш швидкий аналгетичний ефект, порівняно з таким у дозі 25 мг/кг. Доза 100 мг/кг ЛЕМД виявилася неефективною. Як і ГЕМД, так і ЛЕМД за виразністю найвищої аналгетичної активності (47 та 48% на другу годину тестування) поступався обом препаратам порівняння синтетичного походження метамізолу натрію та диклофенаку натрію.

Отже, за результатами тесту «Гаряча пластина» встановлені найбільш ефективні дози ГЕМД та ЛЕМД – 50 мг/кг. Прослідковується тенденція більш швидкого аналгетичного ефекту при введенні ЛЕМД у дозі 50 мг/кг порівняно з ГЕМД в аналогічній дозі, що, ймовірно, пояснюється тим, що ліпофільні субстанції краще проникають через гематоенцефалічний бар'єр [228], і мають вплив на процеси формування больової чутливості у центральних структурах мозку. Параболічний характер залежності «доза-аналгетичний ефект» ЛЕМД у цьому тесті, ймовірно, можливо пояснити особливостями фармакокінетики цього екстракту, що потребує подальшого вивчення.

3.2 Дослідження аналгетичної дії ліпофільного та гідрофільного густих екстрактів трави маруни дівочої в тесті «Оцтовокислі корчі»

Результати дослідження аналгетичної активності досліджуваних засобів на моделі «Оцтовокислі корчі» наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Аналгетична активність досліджуваних екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) у тесті «Оцтовокислі корчі», (n=6)

Групи	Кількість «корчів»	АА, %
Контрольна патологія	19,63±1,13	
ГЕМД, 50 мг/кг	6,10±1,62 * #	68,9
ЛЕМД, 50 мг/кг	6,78±1,79 * #	65,5
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,44±0,24 *	97,7

Примітки:

1. АА – аналгетична активність, %;
2. * – статистично достовірна різниця з групою КП (критерій Ньюмана-Келса), $p < 0,05$;
3. # – статистично достовірна різниця з групою диклофенаку натрію, $p < 0,05$.
4. n – кількість тварин у групі.

Аналгетичний ефект у цьому тесті виражається як достовірне зниження числа «корчів» порівняно з тваринами із групи контрольної патології і є результатом впливу на периферичні механізми формування больової реакції [210].

Встановлено, що аналгетична активність препарату порівняння диклофенаку натрію у цьому тесті становить 97,7%.

Досліджувані нові засоби ГЕМД і ЛЕМД у найбільш активній дозі за аналгетичною активністю 50 мг/кг в тесті «Гаряча пластина» виявили в тесті «Оцтовокислі корчі» значний аналгетичний ефект на рівні 68,9% та 65,5%, що є достовірно нижчим за ефект диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг.

Отже, за результатами дослідження встановлені аналгетичні властивості досліджуваних засобів ГЕМД та ЛЕМД на моделях болю, в розвитку якого задіяні як центральні, так і периферичні механізми. Очевидно, що фармакологічна активність досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої забезпечується наявними БАР. В результаті фітохімічних досліджень [204] встановлено, що ЛЕМД містить токофероли, 6,48 % лактону партенолідю, для якого за даними літератури [229] встановлені протизапальні та аналгетичні властивості. ГЕМД містить значну кількість гідроксикоричних кислот, серед яких домінантними є 3,5-дикофеїлхінна, хлорогенова та 3,4-дикофеїлхінна кислоти [204]. Очевидно, що периферичний механізм аналгетичної дії екстрактів пов'язаний з виразною протизапальною дією [230]: здатністю зменшувати набряк через гальмування вивільнення медіаторів запалення. Можливі механізми аналгетичної дії досліджуваних екстрактів маруни дівочої, зокрема гідрофільного, можна пояснити результатами дослідників інших країн. В експерименті на мишах доведено протизапальну та нейромодулювальну активність водного екстракту маруни дівочої, де підтверджено зменшення вивільнення простагландинів та експресії гена IL-1 β у корі головного мозку, а в клітинах гіпоталамусу екстракт знижував рівень позаклітинного дофаміну й збільшував експресію гена-транспортера дофаміну [231]. В іншому дослідженні [232] показано, що водний екстракт маруни дівочої пригнічує вироблення медіаторів запалення нітроген (II) оксід (NO), простагландинів E₂ (PGE₂), прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-6, а також експресію мРНК двох основних медіаторів запалення ЦОГ-2 та iNOS.

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено аналгетичну активність ЛЕМД та ГЕМД екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) в тесті «Гаряча пластина», де задіяні переважно центральні механізми формування болю, і встановлена найбільш ефективна доза 50 мг/кг. У

тесті «Оцтовокислі корчі», де задіяні переважно периферичні механізми формування болю, досліджувані екстракти в дозі 50 мг/кг виразно знижували кількість корчів у тварин порівняно з контролем [233].

Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням подальшого вивчення досліджуваних екстрактів пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) як перспективних аналгетичних засобів.

Висновки до розділу 3

Встановлено, що досліджувані ліпофільний (ЛЕМД) та гідрофільний (ГЕМД) екстракти трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)) виявляють аналгетичну активність в тесті «Гаряча пластина» і найбільш ефективною дозою є 50 мг/кг.

Встановлено виразну аналгетичну дію досліджуваних екстрактів у дозі 50 мг/кг на моделі «Оцтовокислі корчі» – достовірне зниження кількості корчів в 3,2 і в 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно під впливом ГЕМД і ЛЕМД порівняно з контролем.

Отримані результати свідчать, що в механізми реалізації аналгетичної активності досліджуваних екстрактів задіяні як центральні, так і периферичні механізми.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium*). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (3). 167–175.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ

4.1 Дослідження протизапальної активності досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої на моделі зимозанового набряку

Відомо, що в розвитку зимозанового набряку задіяні різні медіатори запалення, зокрема на ранній стадії (1–2 год. набряку) – біогенні аміни, серотонін, кініни і лейкотрієни, на більш пізній стадії (3 год. набряку) – ПГ [208, 209].

Зважаючи на дані літератури про те, що БАР рослинного походження, зокрема флавоноїди та інші поліфенольні сполуки, здатні впливати як на ліпооксигеназний та циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти [112], доцільним було дослідити протизапальну активність маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстрактів густих: ліпофільного (хлороформного, ЛЕМД) та гідрофільного (водно-спиртового, ГЕМД) на моделі зимозанового набряку лапи у щурів.

У результаті дослідження встановлено, що НПЗЗ диклофенак натрію виявив виразну протизапальну активність впродовж всього терміну дослідження з найбільшою активністю на 3 год. – пік вивільнення простагландинів. Інгібітор ліпооксигенази кверцетин мав найбільший гальмівний вплив на розвиток зимозанового набряку в період перших 30 хв. і був мало ефективним в період простагландинової фази.

ГЕМД виявив протизапальний ефект практично однаковий впродовж всього періоду дослідження, що, ймовірно, свідчить про здатність БАР цього екстракту гальмувати як вивільнення біогенних амінів, кінінів і лейкотрієнів, так і простагландинів. ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження.

Таблиця 4.1

**Вплив досліджуваних екстрактів на розвиток запалення у щурів
за умови зимозанового набряку лапи ($M \pm m$), n=6**

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, години				Середнє значення АЕА, %
		0,5	1,0	2,0	3,0	
1	2	3	4	5	6	7
Контрольна патологія	ΔV , мл	0,64±0,05	0,62±0,07	0,69±0,07	0,78±0,09	–
Кверцетин, 11 мг/кг	ΔV , мл	0,42±0,08	0,44±0,06	0,55±0,04	0,66±0,09**	24,9
	АЕА, %	34,0	29,5	21,0	15,4	
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV , мл	0,36±0,07*	0,31±0,06*	0,36±0,07*	0,38±0,06*	48,4
	АЕА, %	44,6	50,3	47,5	51,1	
ГЕМД, 50 мг/кг	ΔV , мл	0,41±0,06*	0,43±0,06	0,46±0,06*	0,48±0,06*	34,9
	АЕА, %	36,6	30,6	33,1	39,2	

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
ЛЕМД, 50 мг/кг	ΔV , мл	0,52±0,10	0,51±0,08	0,62±0,08**	0,71±0,12**	14,3
	АЕА, %	18,9	18,8	9,9	9,4	

Примітки:

1. * – значення статистично значущі щодо контрольної патології, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – значення статистично значущі щодо диклофенаку натрію, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);
3. n – кількість тварин у кожній групі.
4. ΔV , мл – об'єм набряку стопи;
5. АЕА – антиексудативна активність (%).

Таким чином, у результаті дослідження встановлено, що ГЕМД виявив виразний протизапальний ефект впродовж всього періоду зимозанового набряку.

Отримані результати щодо виразності протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема біогенних амінів, серотоніну, кінінів, лейкотрієнів і простагландинів. Для ЛЕМД встановлена найменша протизапальна дія впродовж всього терміну дослідження.

Враховуючи вищенаведене, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як аналгетичну, так і протизапальну активність.

4.2 Дослідження протизапальної активності гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на моделі карагенінового набряку

Модель карагенінового набряку лапи у щурів є класичною моделлю гострого запального процесу [234–236]. У проведеному дослідженні об'єм набряку лапи збільшувався та досягав свого максимуму на 3 годину (табл. 4.2). В перші години після введення карагеніну збільшується проникність судин, що обумовлена біогенними амінами: гістаміном та серотоніном [237], в другу годину – кінінами внаслідок активації калікреїн-кінінової системи [238, 239, 240]. Останнє сприяє локальному звільненню гідролітичних ферментів лізосом, які стимулюють утворення простагландинів, що є посередниками пізньої фази запалення, яка розвивається при карагеніновому набряку через 3 год. Також в третю годину виділяється оксид азоту [241, 242]. Простагландин E2 (ПГЕ2) та оксид азоту утворюються відповідно шляхом індукції циклооксигенази (ЦОГ-2) та індукцельної NO-синтази. ПГЕ2 синергічно з гістаміном і брадикініном викликають посилення запалення, набряку, утворення ексудату, еритеми, гіперемії, болю та лихоманки. Деякі науковці виділяють дві фази карагенінового набряку [237, 241, 243]: перша обумовлена гістаміном, серотоніном та

**Протизапальна активність досліджуваних об'єктів
на моделі карагенінового набряку Median (Q₂₅; Q₇₅), n=6**

Умови експерименту	30 хв		1 год		2 год		3 год		4 год	
	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Контрольна патологія	0,38 (0,35; 0,42)	–	0,60 (0,55; 0,61)	–	0,97 (0,74; 1,15)	–	1,57 (1,49; 1,75)	–	0,97 (0,84; 1,46)	–
ГЕМД, 50 мг/кг	0,11* (0,10; 0,13)	71,0	0,20* (0,10; 0,34)	66,7	0,26* (0,16; 0,33)	73,2	0,34* (0,25; 0,42)	78,3	0,86** (0,79; 0,94)	11,3
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,19* (0,15; 0,27)	50,0	0,31* (0,17; 0,42)	48,3	0,22* (0,17; 0,29)	77,3	0,30* (0,27; 0,47)	80,9	0,47* (0,29; 0,56)	51,5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кверцетин, 11 мг/кг	0,12* (0,09; 0,14)	68,4	0,20* (0,15; 0,28)	66,7	0,24* (0,20; 0,35)	75,3	0,38* (0,14; 0,90)	75,8	0,83 (0,40; 1,03)	14,4

Примітки:

1. * – достовірно відносно контрольної патології, $p < 0,05$;
2. ** – достовірно відносно диклофенаку натрія, $p < 0,05$;
3. ГЕМД – гідрофільний екстракт трави маруни дівочої (екстрагент спирт 70 %);
4. ΔV , мл – об'єм набряку стопи;
5. n – кількість тварин у кожній групі.

брадикініном, в той час як друга (3-5 год) опесередкована простагландинами.

Профілактичне введення ГЕМД, кверцетину та диклофенаку натрію гальмувало розвиток набряку при введенні карагеніну (табл. 4.2). На ранніх стадіях під впливом ГЕМД максимальний ефект пригнічення набряку складав 71,0-73,2 %, при чому залишався стабільно високим і на піці запалення (3 години від введення карагеніну) – 78,3% та практично не поступався в цей період НПЗЗ диклофенаку натрію, протизапальна дія якого складала 80,9%, але поступався препарату порівняння на четверту годину.

Протизапальна активність досліджуваного екстракту мала практично таку ж динаміку, як у антиліпооксигеназного засобу кверцетину (табл. 4.2).

4.3 Дослідження протизапальної активності гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на моделі гістамінового набряку

Результати дослідження протизапальної активності ГЕМД на моделі гістамінового набряку наведені в табл. 4.3.

Здатність ГЕМД впливати на медіатори ранньої фази запального процесу також була виявлена на моделі гістамінового набряку, де під впливом екстракту протизапальна дія складала 57,8; 51,8; та 49,1 % відповідно на 30 хв, 1 та 1,5 години набряку. За виразністю протинабрякової активності протягом першої години ГЕМД не поступається препарату порівняння НПЗЗ диклофенаку натрію, інгібітору ліпооксигенази кверцетину, антигістамінному препарату лоратадину та знаходиться з останнім на одному рівні (табл. 4.3).

За результатами дослідження протизапальної активності загальновідома динаміка вивільнення медіаторів на моделі карагенінового набряку, дозволяє припустити механізм дії досліджуваних засобів за величиною пригнічення набряку на певний термін його розвитку. Враховуючи вищевказане, можна зробити висновки щодо досліджуваній екстракт пригнічує як медіатори ранньої фази запального процесу (гістамін, серотонін, кінініни) так і пізньої (ПГ, оксид азо-

ту) та не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину [244, 245, 246].

Таблиця 4.3

**Дослідження протизапальної активності ГЕМД
на моделі гістамінового набряку Median (Q25; Q75), n=6**

Умови експерименту	30 хв		1 год		1,5 год	
	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV , мл	ПЗА, %
1	2	3	4	5	6	7
Контрольна патологія	1,09 (1,07; 1,18)	–	0,80 (0,66; 0,81)	–	0,57 (0,49; 0,61)	–
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,50* (0,50; 0,51)	51,4	0,28* (0,24; 0,35)	65,4	0,19* (0,17; 0,23)	66,7
Кверцетин 11 мг/кг	0,39* (0,37; 0,49)	64,2	0,40* (0,32; 0,48)	50,6	0,20* (0,15; 0,25)	64,9
Лоратадин 1 мг/кг	0,39* (0,31; 0,46)	64,2	0,37* (0,36; 0,40)	54,3	0,17* (0,13; 0,24)	70,2
ГЕМД, 50 мг/кг	0,46* (0,33; 0,48)	57,8	0,39* (0,34; 0,45)	51,8	0,29*/** (0,23; 0,36)	49,1

Примітки:

- * – достовірно відносно контрольної патології, $p < 0,05$;
- ** – достовірно відносно диклофенаку натрія, $p < 0,05$;
- ΔV , мл – об'єм набряку стопи;
- n – кількість тварин у кожній групі.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що ГЕМД виявляє виражену протизапальну дію, яка обумовлена як впливом на медіатори ранньої, так і пізньої фази запалення.

Висновки до розділу 4

Встановлена виразна протизапальна активність ГЕМД на моделях зимозанового, карагенінового та гістамінового набряків, що свідчить про його гальмівний вплив на медіатори ранньої фази запального процесу (гістамін, серотонін, кінініни, лейкотрієни) так і пізньої (ПГ, оксид азоту).

Встановлено, що ГЕМД за виразністю протизапальної дії більшою мірою не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину на моделях зимозанового, карагенінового та гістамінового набряків, а також не поступався препаратом порівняння лоратадину на моделі гістамінового набряку.

Досліджуваний екстракт представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на його основі нових ефективних фітозасобів для профілактики та фармакокорекції запальних процесів.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko, K. Hordiei. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99.

2. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.

3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальна активність екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі зимозанового набряку у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, 27-28 жовт. 2022 р., м. Харків. Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 238-239.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Встановлені у попередніх дослідженнях виразні протизапальні та анальгетичні властивості ГЕМД стали підґрунтям для дослідження його ефективності за умови експериментального ад'ювантного артриту (АДА) у щурів.

Мета даного етапу роботи – дослідити ефективність ГЕМД за умови хронічного запалення (АДА) у щурів.

5.1. Вивчення впливу гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на розвиток набряку лапи у щурів

Незважаючи на відносну умовність патогенезу, морфо-функціональних змін і клінічних проявів наближених до тих, що спостерігаються при колагенових захворюваннях у людей, модель АДА є найбільш зручною як для вивчення патогенезу запального ревматоїдного процесу, так і для оцінки дії протизапальних і протиревматичних препаратів при тривалому перебігу патології [214, 215].

Найвиразнішою ознакою початку розвитку АДА у гризунів, індукованого введенням ПАФ, є набряк ураженої кінцівки, що обумовлено запаленням синовіальної оболонки і збільшенням кількості синовіальної рідини [214, 215].

Субплантарне введення ПАФ щурам дослідних груп призводило до розвитку місцевої запальної реакції, яка клінічно виявлялася у вигляді еритематозного набряку ураженої лапи. Як свідчать дані, наведені на рис. 5.1, розвиток АДА (з 1 по 30 добу спостереження), мав характерну для даної модельної патології динаміку. Первинну ексудативну реакцію на введення ПАФ відмічали вже у першу добу – з другої години після введення флогогенного агента об'єм стопи щурів з групи контрольної патології (КП) перевищував такий у інтактних

щурів у 1,7 разу. На 5 добу об'єм стопи щурів дослідних груп збільшився майже у 2 рази відносно цього показника в інтактних тварин. Максимальний набряк лапи тварин з групи КП реєстрували на 10-15 добу після введення ПАФ. З 20 доби експерименту виразність набряку дещо знижувалася, але залишалася суттєвою впродовж усього експерименту. Слід зазначити, що у період спонтанного згасання патологічного процесу (20-30 доба) об'єм лапи щурів залишався у 2 рази більшим, ніж у інтактних щурів. Деякі автори відмічають певну стадійність у динаміці розвитку АДА: перший, найбільш високий пік збільшення об'єму лапи реєструється на 6-9 добу, що відповідає гострому періоду перебігу АДА (стадія доклінічних проявів патології) і другий, більш виражений пік набряку – на 12-14 добу [214, 215]. Проте, у нашому експерименті ми спостерігали поступове наростання набряку, виразність якого досягала плато на 10-15 добу і потім поступово знижувалась. Можливо обрані нами строки реєстрації (кожна 5, а не 3 доба як у інших дослідників) не дозволили виявити перший пік розвитку набряку.

Під дією досліджуваних засобів виразність набряку значно знижувалася. Проте співставлення отриманих даних у дослідних групах дозволило встановити деякі відмінності у динаміці терапевтичної дії ГЕМД та препарату порівняння. Так, диклофенак натрію, як потужний протизапальний засіб, чинив виразну антиексудативну дію вже на першу добу спостереження. Під дією препарату об'єм лапи щурів статистично значуще знижувався у 1,3 разу в порівнянні з КП (рис. 5.1). У подальшому виразність антиексудативної дії ПП поступово наростала і з 10-15 доби залишалася достатньо високою до кінця експерименту (рис. 5.2). Ефективність диклофенаку натрію протягом експерименту у середньому була на рівні 33 %.

На відміну від ПП за застосування ГЕМД у перші 5 діб статистично значущого зниження виразності набряку не реєстрували, але у чисельному вираженні об'єм лапи у щурів цієї групи був дещо нижчим за значення у тварин з групи КП. Проте, починаючи з 10 доби (рис. 5.2) ефективність ГЕМД

підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на стабільно високому рівні – 32 %.

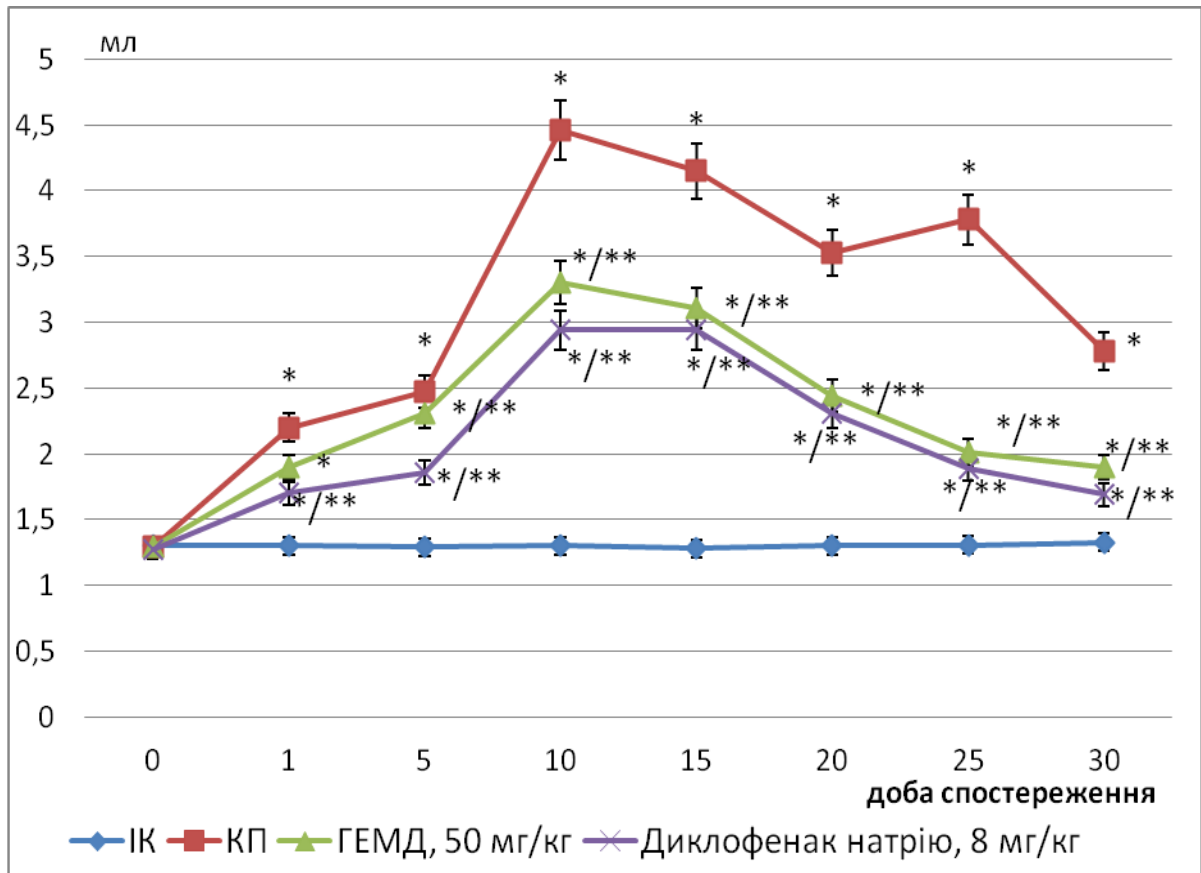


Рис. 5.1 Вплив ГЕМД та препарату порівняння диклофенаку натрію на динаміку розвитку набряку лапи щурів на моделі ад'ювантного артриту.

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);

2. ** – відмінності статистично значущі щодо групи КП, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);

3. n – кількість тварин у групі, n = 6-9.

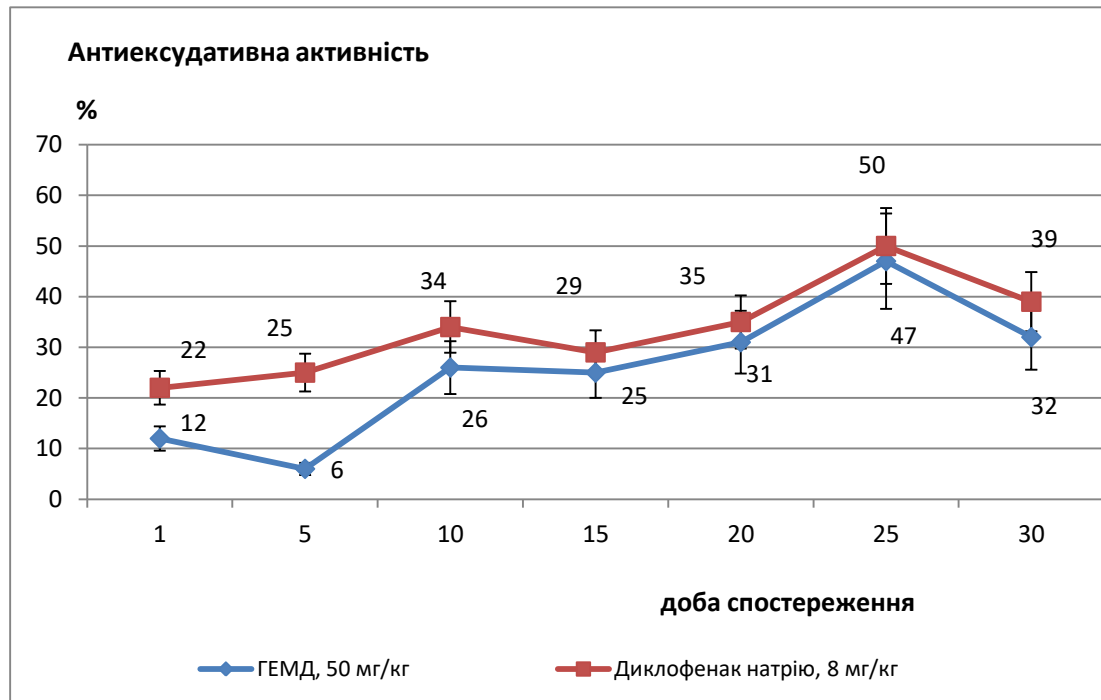


Рис. 5.2 Динаміка антиексудативної дії ГЕМД у порівнянні з диклофенаком натрію на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

Примітка. АЕА, % – антиексудативна активність: відсоток зниження набряку під дією досліджуваних засобів щодо контрольної патології.

5.2. Вплив ГЕМД на показники, що характеризують інтенсивність системного запального процесу

Розвиток патології характеризувався відповідними змінами маркерів запалення (табл. 5.1). У гострий період АДА (14 доба) у порівнянні з ІК кількість лейкоцитів збільшувалася у 1,6 разу, швидкість зсідання еритроцитів та вміст СРБ підвищувалися у 2,7 та у 6,5 разу, відповідно.

Таблиця 5.1

**Вплив ГЕМД та ПП «Диклофенак натрію» на показники
периферичної крові у щурів на тлі експериментального АДА, $M \pm m$**

Показники	Групи тварин			
	Інтактний контроль (ІК, n=6)	Контрольна патологія (КП, n=9)	ГЕМД, 50 мг/кг (n=9)	Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=9)
14 доба				
ШЗЕ, мм/годину	1,58±0,50	4,28±0,32	2,44±0,18 ^{*/**}	2,50±0,22 ^{*/**}
СРБ, г/л	5,33±0,42	34,67±3,71 [*]	17,33±2,11 ^{*/**}	22,00±5,72 ^{*/**}
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,74±0,15	5,49±0,07	5,48±0,11	5,73±0,14
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,18±0,52	16,73±0,58 [*]	13,66±0,50 ^{**}	13,45±0,27 ^{**}
28 доба				
ШЗЕ, мм/годину	1,50±0,26	3,06±0,21 [*]	1,72±0,16 ^{**}	1,83±0,28 ^{**}
СРБ, г/л	5,33±0,42	32,0±4,00 [*]	14,67±2,47 ^{*/**}	12,00±3,79 ^{*/**}
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,57±0,19	6,72±0,15	6,82±0,11	6,50±0,16
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,98±1,22	13,56±0,63 [*]	9,87±0,74 ^{**}	8,58±0,41 ^{**}

Примітки:

- * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
- ** – відмінності статистично значущі щодо групи КП, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
- n – кількість тварин у кожній групі.

Поряд з цим спостерігалось підвищення маркерів розпаду сполучної тканини – сіалових кислот та лужної фосфатази в 4 і 1,5 разу відповідно (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Вплив ГЕМД та ПП «Диклофенак натрію» (ДН) на біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі експериментального АДА на 30 добу, $M \pm m$

Групи тварин	Показники	
	Сіалові кислоти, ммоль /л	Лужна фосфатаза, мккат/л
Інтактний контроль (ІК, n=6)	1,01±0,03	3,66±0,35
Контрольна патологія (КП, n=9)	4,05±0,15*	5,63±0,21*
ГЕМД, 50 мг/кг (n=9)	2,18±0,06*/**/#	3,04±0,17**/#
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=9)	3,20±0,11*/**	4,11±0,19**

Примітки: (критерій Ньюмена-Кеулса)

1. * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
2. ** – відмінності статистично значущі щодо групи КП, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
3. # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, «Диклофенак натрію», $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
4. n – кількість тварин у кожній групі

Аналіз отриманих даних показав, що серед досліджених показників найбільш активно змінюється вміст СРБ. Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними, які доводять, що при розвитку запальних процесів різної природи і локалізації, зокрема РА, у крові швидко та виразно збільшується вміст СРБ та сіалових кислот. Крім того, відзначається висока кореляція ступеня змін цих показників з клінічною маніфестацією захворювання і стадією його розвитку [217].

На 28 добу експерименту ШЗЕ, кількість лейкоцитів, вміст СРБ, на 30 добу – рівень сіалових кислот та лужної фосфатази залишалися високими, у той час як інші показники поверталися до норми. Отже, динаміка досліджених показників свідчить про розвиток запальних процесів внаслідок розпаду сполучної тканини, індукованого АДА (табл. 5.1-5.2).

Відповідно до отриманих даних, введення ГЕМД у дозі 50 мг/кг та ДН у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню не тільки проявів місцевого запалення, а й системного тощо. За застосування досліджуваних засобів вміст лейкоцитів, СРБ, ШЗЕ на 14 добу статистично значуще знижувалися у порівнянні зі значеннями КП, але залишалися підвищеними щодо значень інтактних тварин. На 28 добу значення досліджуваних показників у групі тварин, яким вводили ГЕМД та препарат порівняння, дорівнювали фізіологічним величинам, окрім СРБ (табл. 5.1).

При дослідженні маркерів запалення сполучної тканини було встановлено, що за застосування ГЕМД вміст сіалових кислот достовірно знизився порівнянно з КП, а рівень лужної фосфатази знижувався до рівня інтактних тварин, що вказувало на уповільнення розпаду сполучної тканини. Проте у групі тварин, яким вводили ДН, вміст цих показників хоча й був статистично значуще нижчим за такий у групі тварин КП, але залишався достатньо високим (табл. 5.2). Отримані результати, ймовірно, пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію [247], про що свідчить достатньо високий вміст сіалових кислот на тлі його використання. Слід зазначити, що ГЕМД більш ефективно ніж ПП впливав на вміст сіалових кислот: при використанні досліджуваного екстракту рівень сіалових кислот був статистично значуще нижчим ніж у групі тварин, яким вводили ПП диклофенак натрію.

Таким чином, застосування досліджуваних речовин: ГЕМД у дозі 50 мг/кг та ПП диклофенаку натрію (дозою 8 мг/кг) сприяло зниженню усіх гематологічних та біохімічних показників достовірно порівняно КП, що свідчить про їхній гальмівний вплив на місцеві і системні прояви запальної реакції в умовах

АДА. За ефективністю ГЕМД у дозі 50 мг/кг не поступався ПП диклофенаку натрію.

Аналіз літературних джерел щодо фармакодинаміки маруни дівочої показує, що механізм протизапальної дії ГЕМД базується на здатності БАР, що входять до складу лікарської рослини, гальмувати синтез ПГ.

У дослідженні під дією екстракту статистично значуще зниження виразності набряку лапи ми спостерігали після 5 доби, що вказує на менш виразний вплив ГЕМД у порівнянні з диклофенаком натрію, на утворення простагландинів. Проте у подальшому вираженість ефекту ГЕМД досягала рівня диклофенаку натрію – потужного неселективного інгібітора ЦОГ. З нашої точки зору, найбільш ймовірно, що механізм протизапальної дії досліджуваного ГЕМД, окрім пригнічення синтезу ПГ, включає вплив на прозапальні цитокіни та здатність відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи, що потребує додаткових досліджень. Крім того, не виключено й імуносупресивний ефект ГЕМД щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку автоімунних захворювань, яким є АДА, за рахунок продукції ІЛ-10 та, ймовірно, інших цитокінів.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про те, що досліджуваний ГЕМД у дозі 50 мг/кг на моделі АДА у щурів виявляє виразну протизапальну дію (пригнічує рівень основних показників запалення: СРБ у 2 рази, знижує вміст маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та ЛФ у 1,9 разу відносно тварин КП) та за ефективністю не поступається ПП диклофенаку натрію, що обумовлює його перспективність для подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Запалення як типовий патологічний процес виникає в результаті пошкодження тканин, проявляється комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень, розладами мікроциркуляції та опосередковується цілим рядом прозапальних та протизапальних медіаторів. Серед широкого спектра прозапальних медіаторів, які беруть участь у розвитку РА, особлива увага приділяється ФНП- α , який розглядається як основний цитокін, що

викликає розвиток запалення синовіальної оболонки і опосередкованої остеобластами деструкції кісток при артритах [248, 249, 250]. При РА максимальна концентрація ФНП- α досягається в активній стадії захворювання. Основними патогенетичними ефектами ФНП- α при РА є збільшення продукції фактора диференціювання остеокластів – ліганда остеопротегерину (RANKL), що відповідає за резорбцію кісткової тканини, а також індукція гіперекспресії молекул адгезії, металопротеїназ, колагеназ, хемокінів і ПГ [250, 251].

Іншим ключовим плейотропним прозапальним цитокином, який відіграє фундаментальну роль у розвитку РА є інтерлейкін 1 (ІЛ-1 β) [248, 250, 252]. Саме ІЛ-1 β індукує синтез інших «прозапальних» цитокинів, таких як ФНП- α і ІЛ-6, низькомолекулярних медіаторів запалення (оксид нітрогену та ПГ), хемокінів, матриксних металопротеїназ і ферментів, що залучають нейтрофіли в зону запалення, запускають експресію молекул адгезії на лейкоцитах і ендотеліальних клітинах, сприяють руйнуванню хряща і кісткової тканини [248, 249, 250]. Показано, що ІЛ-1 β здатний збільшувати експресію ферментів, які беруть участь у руйнуванні хряща (колагеназа 3, стромелізін 1, желатинази А і В), пригнічувати синтез матриксних білків хряща – колагену типу II і протеоглікану. Крім того, через індукцію синтезу оксиду азоту і ПГЕ2, ІЛ-1 β пригнічує мітогенну активність хондроцитів хряща і за допомогою автокринного механізму, індукує власний синтез ІЛ-1 β хондроцитами [248, 250, 252, 253]. Його продукція здійснюється макрофагами, сіновіоцитами, хондроцитами і остеокластами. При РА відзначається значне збільшення продукції ІЛ-1 β в синовіальній тканині, з подальшим зростанням його концентрації в синовіальній рідині і сироватці крові, що корелює з активністю захворювання [254]. Встановлено, що ІЛ-1 β посилює ефекти ФНП- α щодо деструкції хряща і суглоба, а останній, в свою чергу, індукує синтез ІЛ-1 β [248, 252].

Одним з основних протизапальних цитокинів є інтерлейкін 10 (ІЛ-10). Як й ІЛ-1 β він виявляє множинну плейотропну дію щодо регуляції імунних процесів та запалення. Інтерлейкін 10 блокує Т-клітинну відповідь на специфічні ан-

тигени, знижує експресію цитокінів, Т-хелперів-1 лімфоцитів (Th1), антигенів МНС класу II (головний комплекс гістосумісності (англ. major histocompatibility complex, МНС) та ко-стимулюючих молекул на макрофагах, пригнічує індукцію секреції запальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β , стимулює продукцію антитіл [254]. ІЛ-10 продукується макрофагами, CD5+B-клітинами, CD4+T-клітинами і моноцитами [255–257]. Цей цитокін здатний пригнічувати експресію ІЛ 1, 6, 8, ФНП- α і матриксних металопротеаз. При РА спостерігається дефіцит ІЛ-10 [254].

При дослідженні цитокінового профілю щурів з групи КП встановлено статистично значуще підвищення ФНП- α у 4 рази та ІЛ-1 β у 1,6 разу (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив ГЕМД та ПП «Диклофенак натрію» (ДН) на цитокіновий профіль щурів на тлі експериментального АДА на 30 добу, $M \pm m$

Групи тварин	Показники у сироватці крові		
	ІЛ-1 β , пкг/мл	ФНП- α , пкг/мл	ІЛ-10, пкг/мл
Інтактний контроль (n=6)	17,17 \pm 0,93	1,12 \pm 0,15	219,50 \pm 28,70
Контрольна патологія (n=9)	27,44 \pm 0,71*	4,62 \pm 0,55*	123,00 \pm 6,65*
ГЕМД, 50 мг/кг (n=9)	15,11 \pm 0,22**	2,08 \pm 0,16**	197,22 \pm 18,5**
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=9)	16,00 \pm 0,35**	1,64 \pm 0,15**	182,57 \pm 9,82**

Примітки:

- * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
- ** – відмінності статистично значущі щодо групи КП, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
- # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, «Диклофенак натрію», $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);

4. n – кількість тварин у кожній групі.

Дія ІЛ-1 β на гепатоцити призводить до зниження синтезу альбумінів та збільшенню продукції білків «гострої фази» [257], що у нашому експерименті віддзеркалювалося підвищенням вмісту СРБ – у 6,5 разів, відповідно, у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 5.1). Підвищення прозапальних цитокінів супроводжувалося статистично значущим зниженням протизапального цитокіну ІЛ-10 у 1,8 разу (табл. 5.3).

Порушення балансу про/протизапальних цитокінів у бік підвищення прозапальних вказує на розвиток не тільки місцевого запалення, а й генералізацію запального процесу, що підтверджується утворенням ЦІК середньої маси – комплексів, що складаються з антигену, антитіл, які продукуються В-лімфоцитами, та пов'язаних з ними компонентів комплементу С1q, С3, С4. При РА ЦІК відкладаються в основних органах-мішенях – суглобовому хрящі і та є маркерами розвитку аутоімунних процесів. Доведено взаємозв'язок між рівнем ЦІК, тяжкістю позасуглобових проявів і ступенем активності захворювання [251].

Як показали наші дослідження у синовіальній оболонці, рідше – у внутрішніх органах, вміст ЦІК за умови АДА у крові тварин КП підвищується у 2,1 разу в порівнянні з інтактними значеннями (рис. 5.3).

У нормі ЦІК видаляються з організму за допомогою клітинних, біохімічних і ензиматичних механізмів системою мононуклеарних і тканинних фагоцитів, які активуються класичним шляхом системи комплементу. При ефективному фагоцитозі високі концентрації ЦІК не призводять до патологічно значимого їх накопичення, проте при зниженні фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи ЦІК середньої молекулярної маси важко елімінуються з організму. Один з істотних факторів, що мають значення для прояву патогенності ЦІК – їх розмір [258, 259]. Найбільший патологічний потенціал притаманний ЦІК саме середнього розміру, що сформовані при невеликому надлишку

антигену, здатному активувати комплемент по альтернативному шляху, це сприяє підтримці запального процесу [259–262].

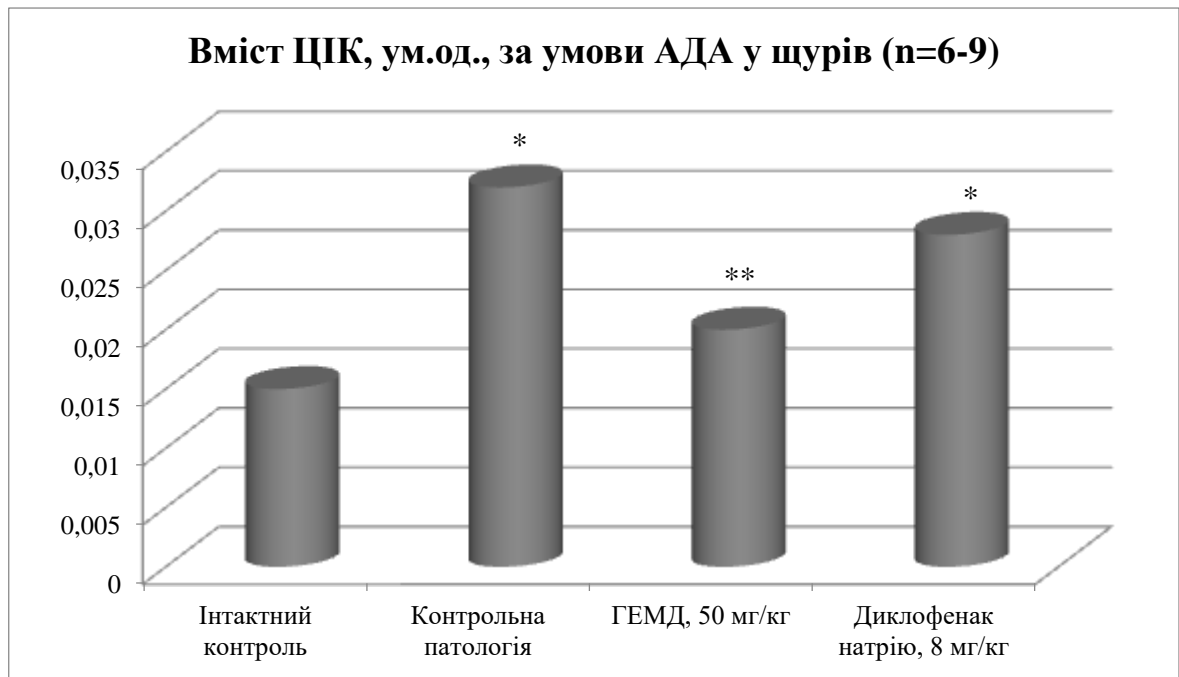


Рис. 5.3 Вплив ГЕМД у дозі 50 мг/кг у порівнянні з Диклофенаком натрію дозою 8 мг/кг на рівень ЦІК за умови АДА у щурів.

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
2. ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кеулса);
3. n – кількість тварин у кожній групі.

Відповідно до отриманих даних, введення ГЕМД у дозі 50 мг/кг сприяло нормалізації цитокінового профілю: вміст ІЛ-1 β знижувався у 1,8 разу, а ФНП- α – у 2,2 разу щодо значень контрольної патології. Одночасно з цим, рівень ІЛ-10 підвищувався до значень інтактних тварин (табл. 5.3). Як наслідок зазначених змін, знижувався вміст ЦІК (рис. 5.3) та СРБ (табл. 5.1). Позитивна динаміка вивчених показників за застосування ГЕМД свідчить про зменшення виразності патологічного системного запального процесу [263-266].

За застосування ПП, диклофенаку натрію, спостерігали аналогічну динаміку досліджуваних показників. Відмічали статистично значуще зниження рівня прозапальних цитокінів та підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10. Вміст СРБ також статистично значуще знижувався, але фізіологічних значень не досягав (табл. 5.1). Проте вміст ЦК залишався на рівні контрольної патології (рис. 5.3). Отримані результати ймовірно пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію, про що свідчить достатньо високий вміст ЦК, які утворюються внаслідок накопичення продуктів розпаду тканин суглобового хряща та синовіальної оболонки [260].

Таким чином, на підставі отриманих даних можна припустити, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить імунокоригувальним властивостям. Аналіз літературних джерел щодо фармакодинаміки маруни дівочої показує, що механізм протизапальної дії ГЕМД базується на здатності БАР, що входять до складу лікарської рослини, блокувати синтез ПГ, ймовірно за рахунок інгібування простагландин-синтетази, що свідчить про втручання у кінцеві фази синтезу ПГ [260, 261].

5.3 Дослідження впливу гідрофільного екстракту трави маруни дівочої на морфоструктуру суглобів щурів

Суглобова поверхня кісток гомілковостопного суглоба інтактних щурів покрита гіаліновим хрящем, що має характерну зональну будову та виражений вертикальний анізоморфізм. Морфологія клітин змінюється: від сплюснених дрібних клітин у поверхневій зоні; округлих хондроцитів з високим ядерно-цитоплазматичним ставленням в ізогенних групах проміжної зони до великих, з гіпертрофічним фенотипом клітин у зоні мінералізації хряща, що прилягає до субхондральної кістки. Межа із зоною кальцифікованого хряща добре виділяється завдяки більш базофільному забарвленню. Забарвлення міжклітинної речовини гіалінового хряща рівномірне. Суглобова поверхня гладенька, без

видимих ушкоджень (рис. 5. 4). Середня товщина суглобового хряща інтактних щурів становить 228,6 мк, щільність розташування клітин у ньому дорівнює 32,25 од. на ум. од. пл. (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Морфометричні показники гомілковостопних суглобів щурів

Показники / група	Інтактний контроль (n=6)	Контрольна патологія (n=8)	ГЕМД, 50 мг/кг (n=6)	Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=6)
Товщина хряща (мк)	228,6±7,65	161,85±10,19*	199,6±8,52*,**	200,98±9,51*,**
Щільність розташування хондроцитів (на ум. од. площі)	32,25±1,44	20,17±0,99*	26,77±1,0*,**	27,5±1,32*,**
% тварин, в яких виявлено:				
	синовіт	0	100*	33,3*,**
гіперплазію синовіальної оболонки, паннус	0	87,5*	33,3*,**	16,6**
деструкцію та дистрофію хряща	0	87,5*	33,3*,**	0 [#]

Примітки:

1. * – достовірно щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірно щодо контрольної патології, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин у групі.

Синовіальні оболонки ареолярного типу виступають у суглобову порожнину як клиноподібних складок, не контактуючи з хрящовою поверхнею.

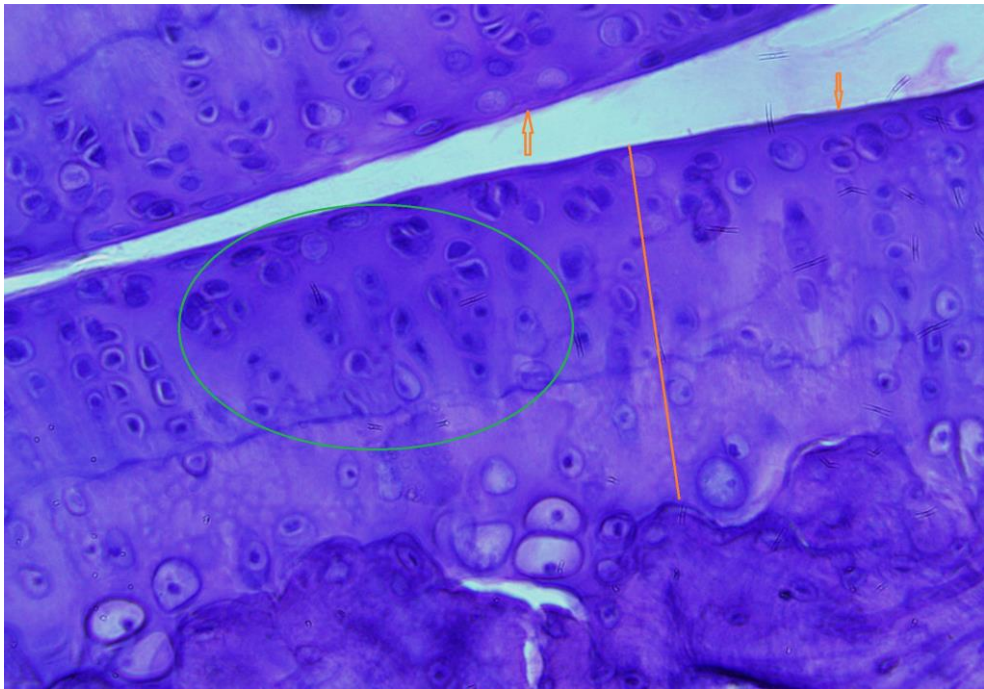


Рис. 5.4 Гомілковостопний суглоб інтактного щура: гіаліновий хрящ суглобової поверхні (червона лінія) нормальної будови, виразно видно зональність розташування хрящових клітин, щільність клітин значна (зелена лінія), хрящова поверхня гладенька, без вад (жовті стрілки), ГЕ x400

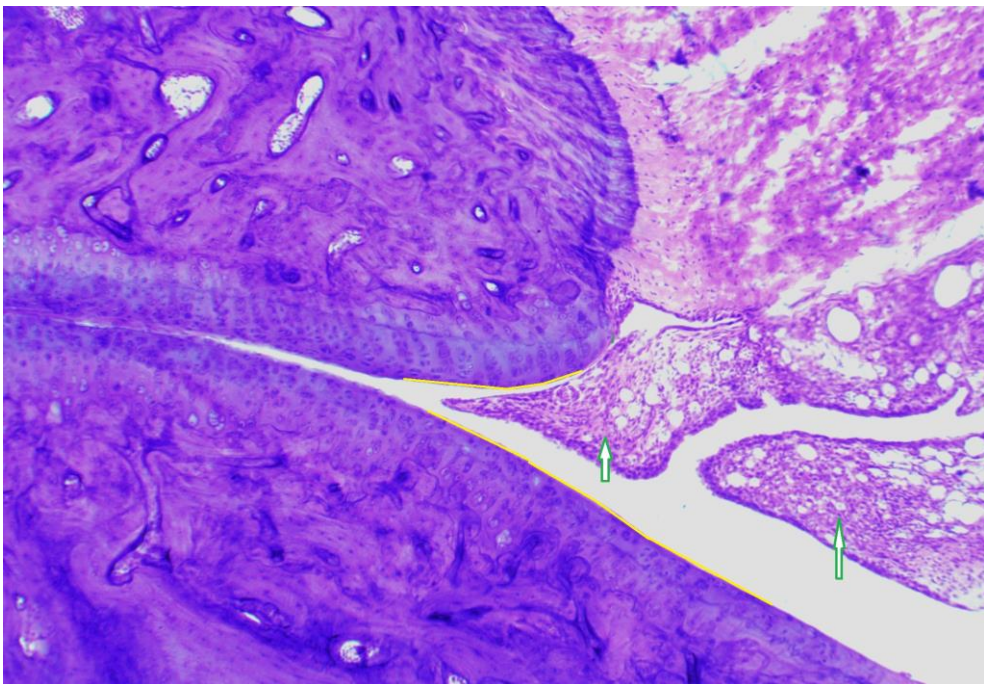


Рис. 5.5 Гомілковостопний суглоб інтактного щура: синовіальні оболонки ареолярного типу (зелені стрілки) виступають у порожнину клиноподібними

складками, не торкаючись хрящової поверхні (жовті лінії), клітинність синовію помірна, ГЕ x100

Синовіоцити з овальними ядрами групуються досить близько один до одного, як правило, утворюючи один-два шари, на деяких ділянках лежать двома-трьома рядами. Основу синовіальної оболонки становить сполучна тканина, досить бідна на клітини, але з багатою мікроциркулярною мережею (рис. 5.5). Субхондріальна кістка має типову для губчастої кістки будову. У осередках переплетених трабекул міститься активний поліморфноклітинний кістковий мозок.

Періартикулярні тканини без ознак запалення (рис. 5.6), м'язові волокна рівномірно забарвлені, поперечна смугастість у них добре виражена.

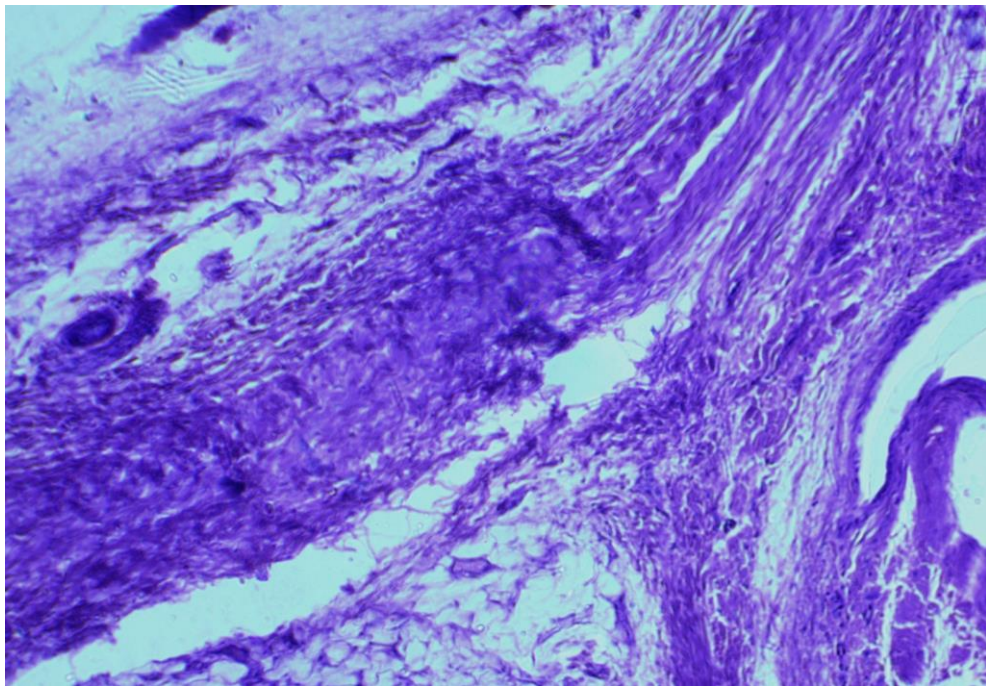


Рис. 5.6 Гомілковостопний суглоб інтактного щура: відсутність клітинної інфільтрації у періартикулярних тканинах, ГЕ x100.

Дослідження гомілковостопних суглобів щурів з групи КП показало, що артрити були індуковані у 100% тварин. Незважаючи на деякі гістопатологічні

відмінності, у всіх тварин виявлявся якісно однаковий патологічний процес, що характеризується розвитком проліферативних та запальних реакцій у капсулі та порожнині суглоба, появою гіперпластичних, деструктивних та дистрофічних явищ (рис. 5.7; 5.8). Уражаються як сам хрящ, так і періартикулярні тканини, зокрема, м'якотканинні структури – синовіальні оболонки, зв'язки та м'язи.

Насамперед слід відзначити гострі запальні та проліферативні процеси, що розвиваються в синовії. У всіх тварин відзначається синовіт з лейкоцитарною інфільтрацією синовіальних оболонок і потовщенням вистилаючого шару за рахунок проліферації синовіоцитів, що лежать у 5-6 і більше шарів (рис. 5.9). Гіперплазовані синовіальні оболонки ворсинами виступають у просвіт суглоба.

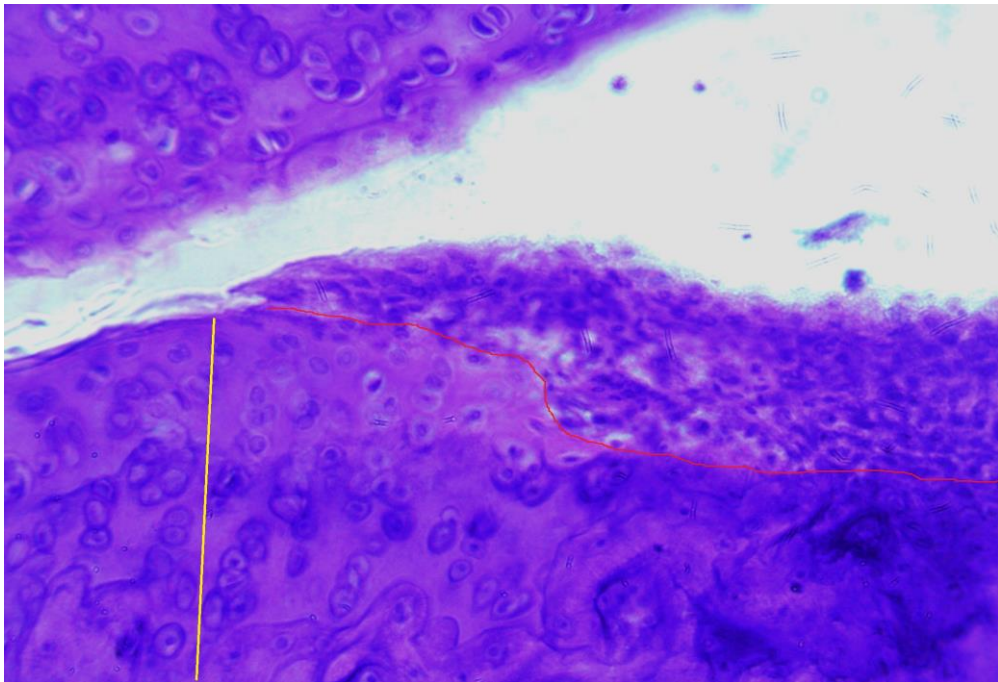


Рис. 5.7 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: щільний паннус, що наповзає на хрящ, межа добре видна (червона лінія), під паннусом відсутні поверхневі та проміжні шари хряща, ГЕ x 400

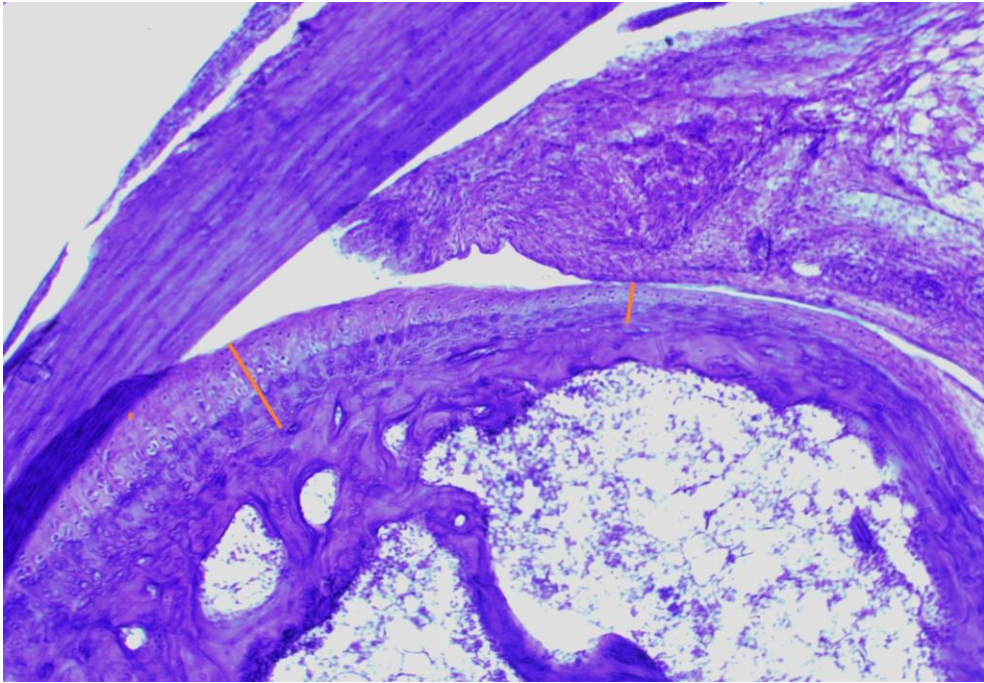


Рис. 5.8 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: звуження суглобового хряща під паннусом, ГЕ x100

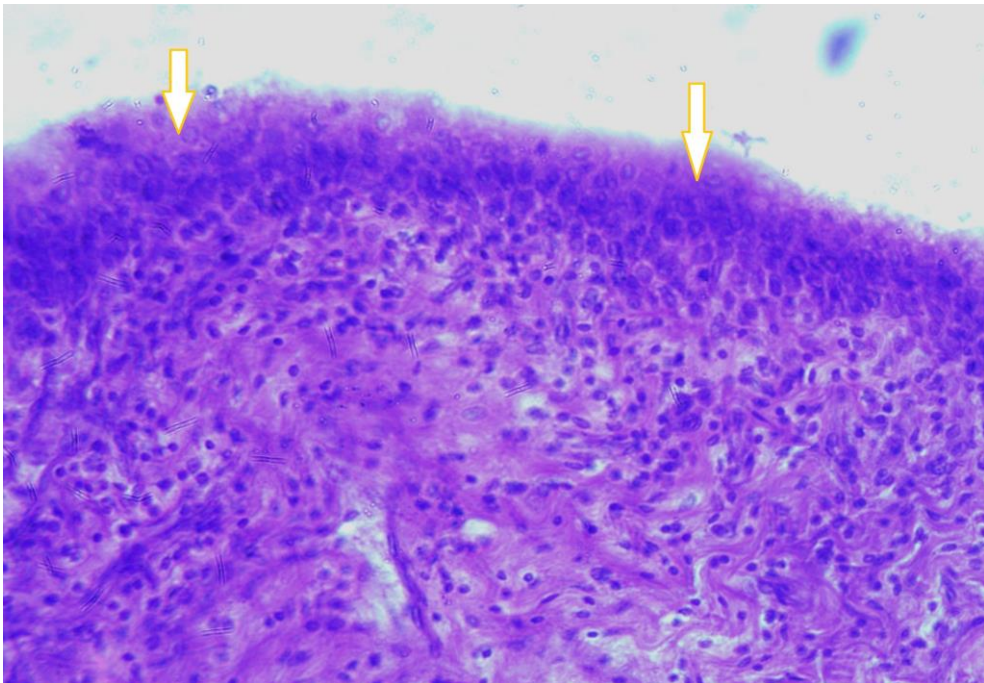


Рис. 5.9 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: гіперплазія крайових синовіоцитів (стрілки), формування грануляційної тканини, ГЕ x100

Синовіальні оболонки інфільтровані переважно лімфоцитами, плазмоцитами та макрофагами, однак часто зустрічаються скупчення округлих епітеліоїдних клітин та одинокі гігантські багатоядерні остеокластоподібні клітини, занурені в колагенову строму. Ці активовані макрофаги, лімфоцити, фіброblastи можуть стимулювати ангиогенез, що пояснює підвищену васкуляризацію синовії щурів цієї групи.

Судини синовіальної мембрани розширені та повнокровні, часто містять гнійні емболи. Розвиваються васкуліти не тільки з лейкоцитарною інфільтрацією, але і з розплавленням судинної стінки, а в окремих випадках – з некрозами ділянок синовії (рис. 5.10).

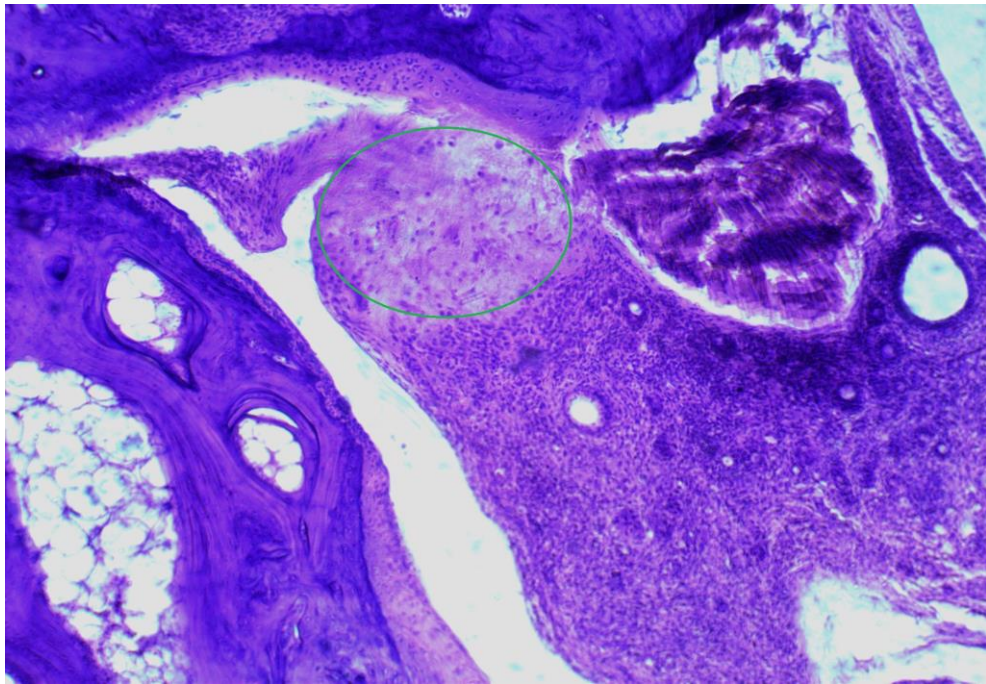


Рис. 5.10 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: некротично змінена ділянка синовіальної мембрани, ГЕ x100

Синовіальні оболонки – це первинне місце для запальних реакцій, а також ефекторний орган, який при розвитку продуктивного синовіту здатний формувати агресивний паннус. Клітини паннуса мігрують в хрящ, що викликає подальшу ерозію його тканин. Тому основне місце незворотних пошкоджень

хрящової тканини розташоване по лінії контакту між гіперплазованою синовіальною мембраною та хрящем (рис. 5.7; 5.8).

У 87,5% тварин з групи КП паннус нарастає латерально на суглобову поверхню, інвазуючи її, з'їдаючи, призводячи до втрати поверхневих та проміжних хондроцитів. Іноді паннус має більш щільну грубу структуру і демаркаційна лінія між ним і хрящем добре визначається (рис. 5.7). В інших випадках паннус легкою сіткою покриває суглобову поверхню, глибоко проникаючи в неї, зливаючись так, що межа між тканинами стає важко помітною (рис. 5.8). Тільки видно, як поверхневі хондроцити дегенерують, набуваючи морфології фібробластів. Результатом агресії паннуса є і руйнування поверхневих зон хряща, і зникнення цілих ділянок (особливо латеральних). Іноді від дегенеруючого хряща залишаються лише фрагменти, оточені гіперплазованим та запаленим синовієм. Поблизу таких паннусів виявлялися ділянки суглобового хряща з найбільш вираженими деструктивними та дистрофічними змінами, зі скрученим сприйняттям забарвлення. Суглобова поверхня часто нерівна, з'їдена, розплавлена, узури іноді сягають середини хрящової пластинки. Результатом є втрата специфічної, зональної організації хряща, помітне зниження щільності хондроцитів (20,17 хондроцитів на умовній одиниці площі при 32,25 у контролі) та стоншення хрящової пластинки майже на 30% (табл. 5.4). З боку субхондріальної кістки утворюються кісткові напливи, що несуть із собою новостворені судини, що сприяють кальцифікації хряща.

Періартикулярні тканини інфільтровані запальними клітинними елементами і проростають вертикальними новоствореними судинами (рис. 5.11), відзначаються гострі мікроциркуляторні порушення, що виявляються, розширення і повнокровності судин різного діаметра. Іноді запальний інфільтрат проникає у м'язові тканини, руйнуючи їхню структуру (рис. 5.12).

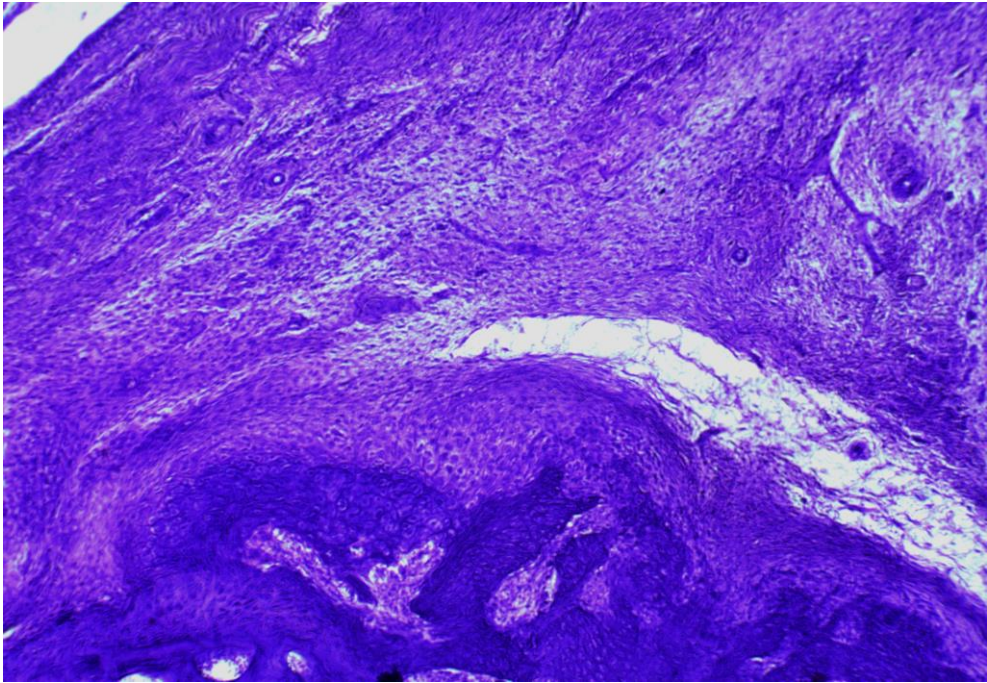


Рис. 5.11 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: запальна реакція у періартикулярних тканинах, ГЕ x400.

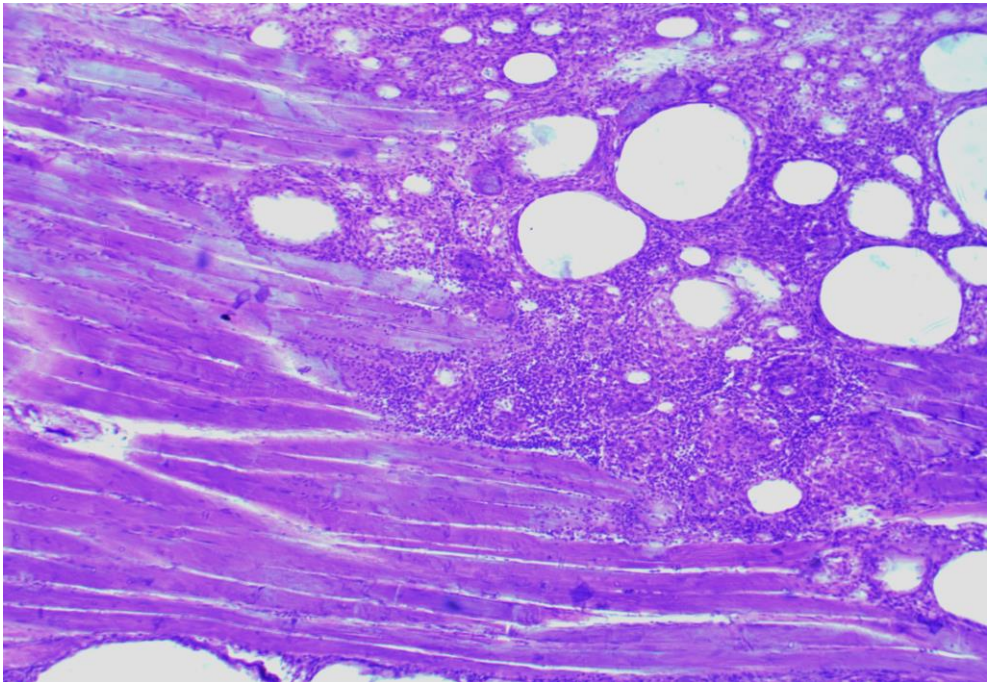


Рис. 5.12 Гомілковостопний суглоб щура з групи контрольної патології: запальна реакція у м'язовій тканині, ГЕ x400.

Введення ГЕМД запобігає розвитку патологічного процесу в деструкцію суглобової хрящової тканини у 66,6% тварин. У цих спостереженнях відзначалася незначна проліферація синовіальних клітин та розкидані дрібні осередки інфільтрації синовіальної тканини запальними клітинами. Формування паннуса, що асоціюється з деструкцією хряща, не виявлено. І як результат відсутності вираженої запальної реакції криючих тканин, цілісність хрящового покриття збережена, зональність виражена, щільність розташування клітинних елементів вище за показники контрольної патології на 33% і становить 26,77 клітин. Товщина хряща також збільшується (рис. 5.13) (табл. 5.4).

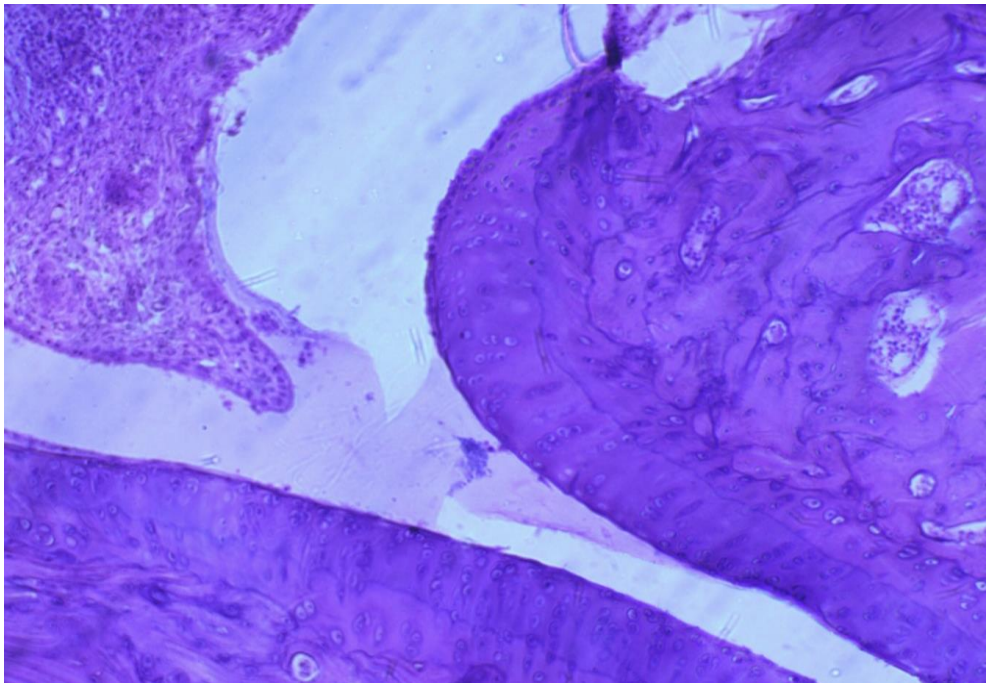


Рис. 5.13 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ГЕМД: суглобовий хрящ без видимих ознак деструкції із збереженою клітинною зональністю, ГЕ х400.

У третини тварин спостерігається продуктивний синовіт із формуванням паннуса, хоч і не такого масивного як у нелікованих щурів. Серед клітин, що інфільтрують синовіальну мембрану, переважають поліморфноядерні лейкоцити, гігантські клітини не зустрічаються (рис. 5.14). У половини цих щурів су-

глобові поверхні були нормальними, крім незначної ерозії хрящової поверхні синовіальним паннусом з краю суглоба. В інших – суглобовий хрящ піддається деструкції на великих ділянках, втрачаючи зональність та поверхневі хондроцити.

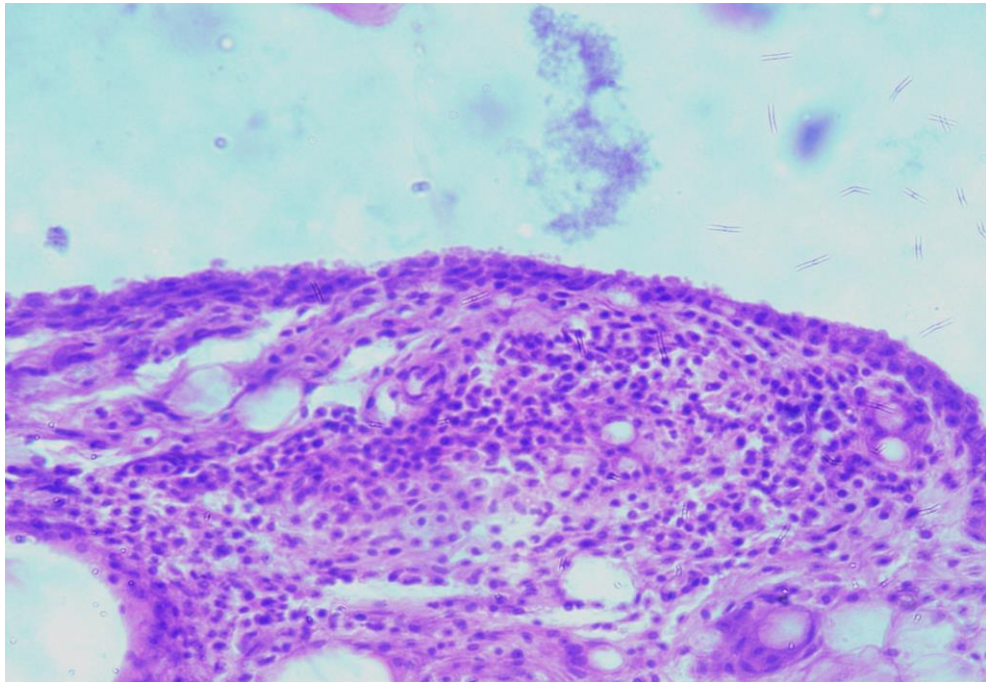


Рис. 5.14 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ГЕМД: помірно виражений продуктивний синовіт, ГЕ x400.

Запальні процеси у періартикулярних тканинах виражені менш гостро порівняно з нелікованими щурами, судини, як правило, спокійні (рис. 5.15).

Виразна протизапальна активність досліджуваного екстракту на моделях зимозанового та карагенінового набряків свідчить, що механізм його протизапальної дії очевидно пов'язаний з гальмуванням синтезу біогенних амінів, кінінів, лейкотрієнів та ПГ, а також з інгібувальним впливом на прозапальні цитокіни, що показано і у роботах інших дослідників [267], та зі здатністю відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи. Крім того, не виключено й імуносупресивний ефект екстракту щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку автоімунних захворю-

вань, яким є АДА, за рахунок продукції ІЛ-10 та, ймовірно, інших цитокінів [268].

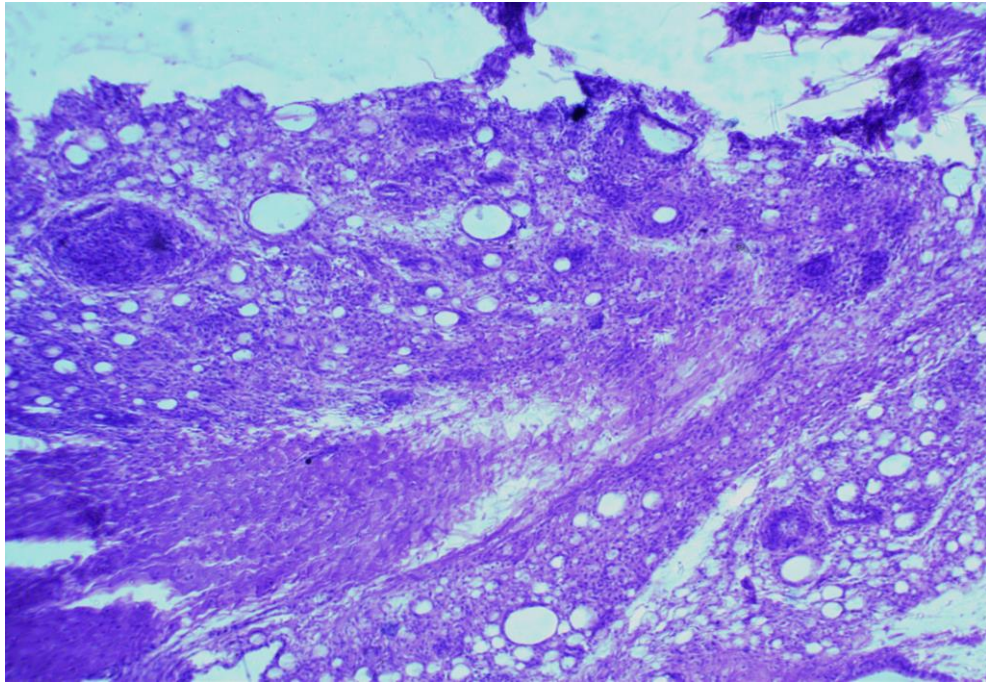


Рис. 5.15 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ГЕМД: помірно інфільтровані періартикулярні тканини, ГЕ x400.

Тривале введення препарату порівняння НПЗЗ диклофенаку натрію повністю запобігає розвитку деструктивно-дистрофічних процесів хрящової тканини у 100% тварин. Суглобовий хрящ має рівну поверхню, хондроцити розташовуються рівномірно серед однорідної міжклітинної речовини (рис. 5.16).

Морфометричні показники, такі як товщина хряща та щільність розташування хрящових клітин, наближаються до інтактних показників. Щільність становить 27,5 хондроцитів, що вище за показники нелікованих щурів на 36%, а товщина хряща в середньому дорівнює 201 мк, що на 24% більше, ніж у нелікованих тварин (табл. 5.4).

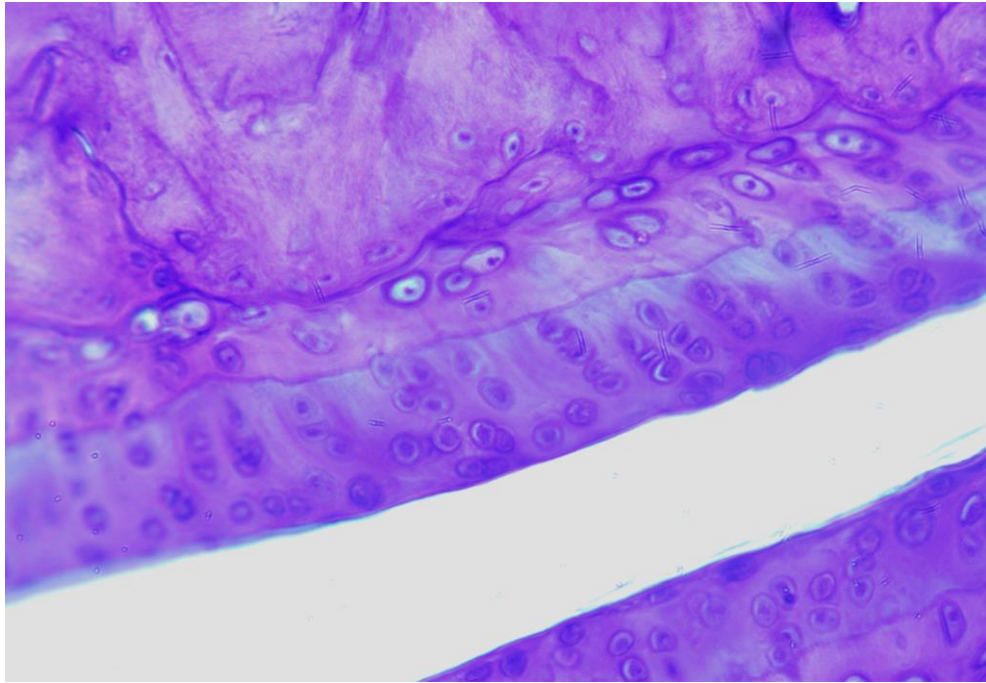


Рис. 5.16 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ПП диклофенаком натрію: нормальна будова суглобового хряща, ГЕ x 400.

У 83,3% спостережень відсутні ознаки синовіту. Синовіальна оболонка за клітинним складом представлена синовіоцитами та фібробластами, які більш численні, ніж у інтактних тварин, але не є запальними клітинами (рис. 5.17). У однієї тварини синовіальна мембрана більш щільна, містить великі, іноді багатоядерні, епітеліоїдні клітини та розширені кровонаповнені судини. Синовій виступає в порожнину суглоба і починає наповзати на суглобову поверхню, яка ще інтактна.

Під впливом диклофенаку натрію у двох тварин із шести відзначені залишкові запальні явища в періартикулярних тканинах (рис. 5.18): дифузна інфільтрація лейкоцитарними клітинами.

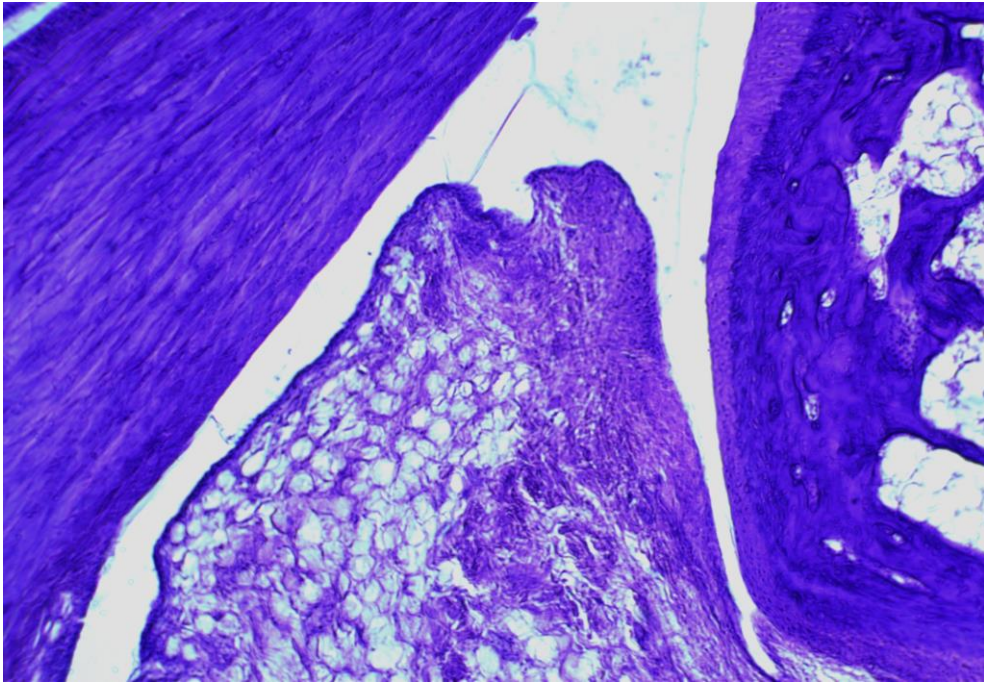


Рис. 5.17 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ПП диклофенаком натрію: синовіальна оболонка без ознак синовіту, ГЕ x 150.

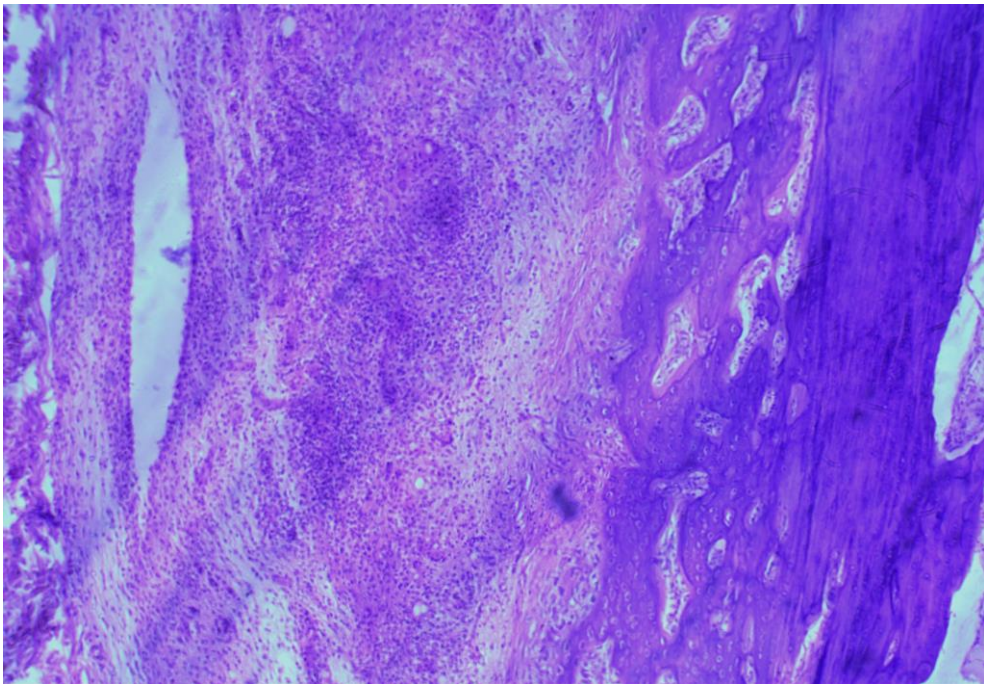


Рис. 5.18 Гомілковостопний суглоб щура, лікованого ПП диклофенаком натрію: періартикулярні тканини з дифузною клітинною інфільтрацією, ГЕ x 150.

Таким чином, введення ад'юванта Фрейнда щурам призводить до розвитку морфологічних ознак артриту гомілковостопних суглобів: проліферативного синовіту; формування паннуса; деструктивно-дистрофічних змін хрящової тканини; запальної інфільтрації у періартикулярних тканинах.

Препарат порівняння НПЗЗ диклофенак натрію виявляє певний нормалізуювальний вплив на морфологічні зміни в суглобах щурів при АДА. Деструкція хряща невиразна, гіперплазія тканин, що криють, зустрічається в шість разів рідше, ніж у нелікованих тварин. Зазначаються залишкові явища у періартикулярних тканинах.

ГЕМД сприяв зниженню кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією та кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази [269].

Висновки до розділу 5

Досліджуваний густий екстракт з трави маруни дівочої на моделі ад'ювантного артриту у щурів виявляє виразну протизапальну дію, про що свідчить зниження величини набряку, рівня основних показників запалення: С-реактивного білку, а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини: сіалових кислот та лужної фосфатази. Гістологічно доведено, що ГЕМД сприяв зниженню кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією та кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази.

За ефективністю ГЕМД не поступається ПП диклофенаку натрію, що обумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112.

2. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Дослідження впливу екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на стан суглобів щурів з модельованим ад'ювантним артритом. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 1. С. 68-77.

3. Study of certain mechanisms of anti-inflammatory effect of *Tanacetum parthenium* extract on adjuvant arthritis model in rats / Oksana Mishchenko, Inna Kyrychenko, Olena Koshova. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 367-375.

4. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р. / редкол. : Л. В. Галій та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132-133.

5. Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю. Протизапальна активність новоствореного екстракту маруни дівочої на експериментальній моделі артриту у щурів. *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 01 жовтня 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 284-285.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОДИНАМІКИ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ

Відомо, що застосування НПЗЗ за частотою розвитку побічної дії займає одне з провідних місць. Одним з найбільш розповсюджених побічних ефектів НПЗЗ є гастротоксичний, що пов'язаний з пригніченням ізоферменту ЦОГ-1 і порушенням синтезу гастропротективних ПГЕ₂ у слизовій оболонці травного каналу [20–22].

Метою даного етапу дослідження було вивчити вплив ГЕМД на стан слизової оболонки та секреторну функцію шлунка і параметри його гострої токсичності.

6.1 Вивчення гострої токсичності ГЕМД

При вивченні гострої токсичності ГЕМД у дозі 5000 мг/кг на безпородних білих щурах обох статей при внутрішньошлунковому введенні визначення середньої смертельної дози не було можливим через відсутність загибелі тварин. Одразу після введення ГЕМД і впродовж усього часу спостережень (14 днів), усі тварини мали охайний вигляд, їхня рухова активність була збережена; тварини нормально реагували на звукові та світлові подразники; процеси сечовипускання і дефекації були в нормі; порушення дихання і наявність судом не спостерігали; рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. У показниках спожитих кормів та води в даних групах до закінчення експерименту не було виявлено відмінностей із контрольними групами. Дослідження показало, що приріст маси тіла (табл. 6.1) в усіх експериментальних групах мав позитивну динаміку. Показники приросту в жодному з досліджуваних термінів не ви-

являли статистичних відхилень стосовно групи негативного контролю ні у самців, ні у самок.

Таблиця 6.1

Динаміка маси тіла щурів обох статей (г) після одноразового внутрішньо-шлункового введення ГЕМД

Групи тварин	Термін спостереження			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
самці				
Негативний контроль (n=6)	171±2,3	176±1,9	180±3,1 *	191±2,7 *
ГЕМД, 5000 мг/кг (n=6)	170±1,4	175±1,4 *	186±1,1 *	194±1,3 *
самки				
Негативний контроль (n=6)	163±1,2	168±1,4 *	174±1,2 *	184±1,1 *
ГЕМД, 5000 мг/кг (n=6)	164±1,5	169±1,7 *	174±1,3 *	185±1,4 *

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо вихідних даних, $p < 0,05$;
2. n – кількість тварин у кожній групі.

Тварин з експерименту виводили шляхом декапітації під легким хлороформним наркозом, відповідно до положень [207, 208].

Стан внутрішніх органів, що оцінювали макроскопічно при анатомічному розтині всіх експериментальних тварин, не відрізнявся від такого, що спостерігали у тварин НК. Пошкоджувального впливу ГЕМД на СОШ не виявлено. Введення ГЕМД не вплинуло на КМ внутрішніх органів щурів. Їх значення перебували в межах значень групи НК як у самців, так і самиць (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Вплив густого екстракту пижми дівочої (ГЕМД) при
внутрішньошлунковому введенні на коефіцієнт мас (%)
внутрішніх органів щурів, *M (Min÷Max)*(n=6)**

Внутрішні органи	Негативний контроль (вода)	ГЕМД, 5000 мг/кг	Негативний контроль (вода)	ГЕМД, 5000 мг/кг
	самці		самки	
Печінка	3,38 (3,01÷3,65)	3,31 (3,23÷3,46)	3,16 (2,92÷3,37)	3,12 (2,91÷3,31)
Нирки	0,62 (0,59÷0,67)	0,59 (0,52÷0,65)	0,56 (0,48÷0,61)	0,54 (0,47÷0,60)
Серце	0,30 (0,27÷0,32)	0,31 (0,29÷0,33)	0,31 (0,28÷0,34)	0,31 (0,28÷0,374)
Легені	0,62 (0,59÷0,64)	0,64 (0,58÷0,68)	0,60 (0,57÷0,64)	0,60 (0,55÷0,79)
Селезінка	0,51 (0,48÷0,55)	0,49 (0,44÷0,57)	0,44 (0,39÷0,49)	0,43 (0,35÷0,50)
Наднирники	0,021 (0,018÷0,024)	0,020 (0,017÷0,023)	0,027 (0,022÷0,034)	0,027 (0,026÷0,029)
Тимус	0,100 (0,076÷0,158)	0,110 (0,073÷0,149)	0,134 (0,099÷0,203)	0,122 (0,105÷0,152)
Сім'яники	1,60 (1,53÷1,71)	1,59 (1,54÷1,68)	-	-

Примітка. n – кількість тварин у кожній групі.

Встановлено, що ГЕМД при внутрішньошлунковому введенні щурам як самцям, так і самкам є практично нетоксичним та за класифікацією Сидорова К.

К. (1973) [213] і може бути віднесений до 5 класу токсичності ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

6.2 Вивчення впливу густого екстракту маруни дівочої на стан слизової оболонки та секреторну функцію шлунка

Результати дослідження впливу ГЕМД на секреторну функцію шлунка та стан СОШ показали, що показники секреторної функції шлунка у тварин групи негативного контролю (табл. 6.3) узгоджуються з даними літератури [270, 271]. Уведення ГЕМД у дозі 50 мг/кг певною мірою підвищувало інтенсивність виділення шлункового соку (на 11%) та загальну кислотність шлункового соку (на 5%), але недостовірно щодо контролю. Також фракційний склад кислотності шлункового соку не порушено – вільна та зв'язана кислотність коливаються в межах контрольної групи.

Таблиця 6.3

Вплив густого екстракту пижми дівочої (ГЕМД) на секреторну функцію шлунка щурів, n=6

Показники	Групи тварин	
	Негативний контроль	ГЕМД, 50 мг/кг
Інтенсивність виділення шлункового соку, мл/100г маси тварини	1,91±0,13	2,12±0,09
Загальна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	55,97±1,68	58,56±1,69
Вільна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	38,80±1,58	43,22±1,35
Зв'язана кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	17,16±1,58	15,34±1,65

Примітка. n – кількість тварин у групі.

За описаних умов слизова оболонка шлунка контрольних тварин була ушкоджена за бальною шкалою на 3,3 бали. У всіх тварин (100%) спостерігали набряк та гіперемію; у 2 тварин (33%) кількість ерозивних виразок сягала 7-8, у 4 тварин (67%) – від 1 до 3; по 1 або 3 лінійні виразки були у 50%, відповідно; по 1 виразці значних розмірів були у 100%. Виявлені зміни вказують на розвиток гастропатії у 100% щурів контрольної групи (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Вплив ГЕМД на стан слизової оболонки шлунка щурів, M ($Min \div Max$), $n = 6$

Показники	Групи тварин	
	Негативний контроль	ГЕМД, 50 мг/кг
Кількість тварин з виразкоутворенням, %	100	50
Ушкодження СОШ, бали	3,33 (2÷4)	0,67 (0÷1) *

Примітки:

1. * – статистично значущі значення стосовно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. n – кількість тварин у групі.

Відтворення ушкоджуючої дії соляної кислоти на стан СОШ, підтверджувалась макроскопічно (рис. 6.1а).

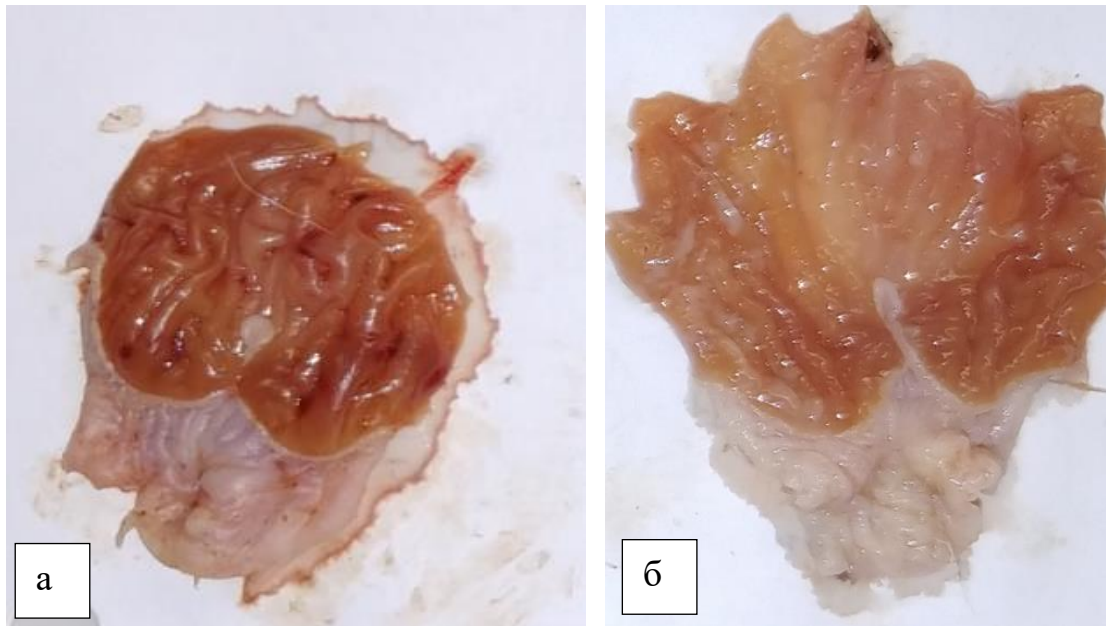


Рис. 6.1 Стан слизової оболонки шлунка у щурів:

а – контроль; б – під впливом ГЕМД у дозі 50 мг/кг.

Під впливом ГЕМД (рис. 6.1 б) інтенсивність ушкоджень СОШ була 0,67 бали, на що вказують відсутність гіперемії (0%) та набряку (0%), зменшення кількості і виразності виразок (50%). Середньогрупове значення ушкоджень СОШ склало 0,67 бали, що в 4,9 разу було достовірно нижчим за тварин з контрольної групи. Слід відзначити, що у групі тварин, яким вводили ГЕМД, не відмічалось набряку СОШ, що вказує на здатність лікарського засобу сприяти зниженню ексудації і чинити виразний цитопротективний вплив на шлунковий епітелій.

Враховуючи, що в ефективній за протизапальною активністю дозі 50 мг/кг ГЕМД при одноразовому введенні не виявляє гастротоксичної дії, можливо припустити, що в механізми його протизапальної дії вплив на синтез простагландинів є непровідним, або пов'язаний з вибіркоким гальмуванням ЦОГ2 і пригніченням утворення саме прозапальних простагландинів з відсутністю впливу на рівень гастропротекторних, що потребує подальшого вивчення.

Таким чином, застосування ГЕМД у дозі 50 мг/кг в лікувально-профілактичному режимі за умови 48-годинного голоду у щурів супровод-

жується виразною гастропротективною дією, на що вказує статистично вірогідне зниження ушкодження СОШ порівняно з групою негативного контролю [272].

Висновки до розділу 6

1. Густий екстракт маруни дівочої у дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні не викликає інтоксикації, не впливає на поведінку тварин і загальнотрофічні показники, не подразнює слизову оболонку шлунка, належить до V класу токсичності ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) – практично нетоксичні речовини.

2. Встановлено, що ГЕМД практично не впливає на інтенсивність виділення шлункового соку та фракційний склад його кислотності.

3. Встановлено, що ГЕМД у дозі 50 мг/кг виявляє гастропротективні властивості: знижує ступінь виразкового пошкодження шлунка на 80% порівняно з контролем.

4. Густий екстракт маруни дівочої є перспективною безпечною рослинною субстанцією для створення нових лікарських засобів з відсутнім пошкоджуючим впливом на стан слизової оболонки шлунка.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Вивчення гострої токсичності густого екстракту пижми дівочої та його впливу на стан секреторної функції шлунка. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (4), 273–280.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ефективна фармакокорекція запалення та болю, що є одним з важливих медико-соціальних проблем, оскільки біль, що виникає при запаленні, значно знижує якість життя хворих та може призводити до втрати працездатності та розвитку інвалідності [273, 274].

Першою лінією лікування болю запального генезу є використання НПЗЗ, які інгібують фермент ЦОГ, в результаті дії якого з арахідонової кислоти утворюються простагландини, що викликають гіпералгезію [225, 226]. Не зважаючи на те, що НПЗЗ: селективні та високоселективні інгібітори ізоферменту ЦОГ, визнані клініцистами як більш безпечні щодо ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ, застосування неселективних інгібіторів ЦОГ2 є значним і це супроводжується ураженням шлунка та кишечника [20–22]. Усі НПЗЗ можуть пошкоджувати печінку [20, 275–277] та здатні підвищувати ризик серцево-судинних та ниркових розладів [278]. Побічні реакції НПЗЗ обмежують їх застосування особливо при коморбідних патологіях серцево-судинної та гепатобіліарної систем, ШКТ [279]. Потреба в протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових, безпечніших, ефективних молекул з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема із рослинних джерел. Сьогодні значна кількість речовин рослинного походження є частиною терапевтичного арсеналу сучасної медицини [90, 280]. Все більше лікарські засоби рослинного походження займають важливе місце у розробці нових ефективних ліків [86]. Зважаючи на вищенаведене, заслуговують на увагу лікарські засоби, отримані з маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip) – багаторічної трав'янистої рослини з роду пижмо (*Tanacetum* L.) родини Айстрових (*Asteraceae* L.) з протизапальними та болезаспокійливими властивостями. Зовнішньо екстракти з трави маруни дівочої рекомендовані для лікування псоріазу, дерматитів, що супроводжуються свербінням, для лікування відкритих уражень шкіри, полоскання ротової порожнини після стоматологічних операцій [91]. Трава маруни дівочої має проти-

запальну, кардіотонічну, жарознижуючу, спазмолітичну та антиоксидантну дію [281, 282]. Існують дослідження, які підтверджують протиракову дію трави маруни дівочої [283, 284, 285]. Ця рослина викликає інтерес учених з усього світу завдяки своїй протимігренозній, протизапальній та аналгетичній активності [25, 286].

У контексті створення стандартизованих фітопрепаратів актуальним є отримання екстрактів з рослинної сировини з використанням різних екстракторів, що дає змогу екстрагувати БАР з певними хімічними та фармакологічними властивостями.

З урахуванням вищенаведеного, на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету керівництвом проф. Т. М. Гонтової були отримані маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний – ЛЕМД) та гідрофільний (водно-спиртовий – ГЕМД) – та стандартизовані фармакопейними методами [204].

Фенольний профіль ГЕМД досліджено методом ВЕРХ і виявлено 12 сполук та визначено їх кількісний вміст (табл. 2.1). Загальна сума ідентифікованих сполук склала 72432,09 мкг/г кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становив $5,16 \pm 0,03\%$, а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – $13,92 \pm 0,02\%$.

ЛЕМД було стандартизовано за вмістом партенолідів – 6,48% (не менше 2,5%) [204, 205].

Враховуючи, що запальні процеси супроводжуються болем, який спричиняється вивільненням медіаторів запалення біогенних амінів, кінінів, простагландинів та лейкотрієнів, а також субстанції P [225, 226], доцільним було на першому етапі дослідити аналгетичні властивості отриманих екстрактів на моделях термічного та хімічного больового подразнення та встановити їхні ефективні дози. Як відомо, вивчення антиноцицептивної активності досліджуваних засобів у тесті «Гаряча пластина» дозволяє встановити її наявність при соматично поверхневому гострому болю, в розвитку якого задіяні переважно центральні механізми [210]. Результати тесту «Оцтовокислі корчі» дають можли-

вість зробити висновок про аналгетичну дію досліджуваних засобів при гострому вісцеральному та соматично глибокому болю, в розвитку якого задіяні переважно периферичні механізми [210].

Результати проведеного дослідження у тесті «Гаряча пластина» продемонстрували вірогідну аналгетичну активність ПП диклофенаку натрію та метамізолу натрію на рівні 37; 72; 52% та 24; 72; 62% відповідно на першу, другу та третю годину тестування після введення. Це є передбачуваним результатом, оскільки в механізмі аналгетичної дії обох препаратів центральний компонент займає важливе місце [227], чим і пояснюється їх висока фармакологічна активність.

Для досліджуваних екстрактів було встановлено, що за величиною аналгетичного ефекту у дозі 50 мг/кг ГЕМД достовірно поступався ефекту метамізолу натрію та на другу і на третю годину тестування і на другу годину – диклофенаку натрію ($p < 0,05$). У дозі 100 мг/кг ГЕМД виявляв вірогідну аналгетичну активність на рівні 19% лише на третю годину тестування. ГЕМД у найнижчій досліджуваній дозі 25 мг/кг не чинив достовірної аналгетичної дії.

ЛЕМД як і ГЕМД за виразністю найвищої аналгетичної активності (48% та 47% на другу годину тестування) поступався обом препаратам порівняння синтетичного походження метамізолу натрію та диклофенаку натрію.

Отже, за результатами тесту «Гаряча пластина» були встановлені найбільш ефективні дози ГЕМД та ЛЕМД – 50 мг/кг. Прослідковується тенденція більш швидкого аналгетичного ефекту при введенні ЛЕМД у дозі 50 мг/кг порівняно з ГЕМД в аналогічній дозі, що, ймовірно, пояснюється тим, що ліпофільні субстанції краще проникають через гематоенцефалічний бар'єр [228], і мають вплив на процеси формування больової чутливості у центральних структурах мозку. Параболічний характер залежності «доза-аналгетичний ефект» ЛЕМД у цьому тесті, ймовірно, можливо пояснити особливостями фармакокінетики цього екстракту, що потребує подальшого вивчення.

Дослідження аналгетичної активності обох екстрактів у найбільш ефективній дозі (за результатами тесту «Гаряча пластина») 50 мг/кг на моделі «Оцто-

вокислі корчі» продемонстрували значний аналгетичний ефект на рівні 68,9% (ГЕМД) та 65,5% (ЛЕМД), що є достовірно нижчим за ефект препарату порівняння диклофенаку натрію в ефективній дозі 8 мг/кг.

Отже, за результатами першого етапу дослідження були встановлені аналгетичні властивості досліджуваних засобів ГЕМД та ЛЕМД на моделях болю, в розвитку якого задіяні як центральні, так і периферичні механізми. Очевидно, що фармакологічна активність досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої забезпечується наявними БАР. Фітохімічними дослідженнями [204] встановлено, що ЛЕМД містить токофероли, 6,48 % лактону партеноліду, для якого за даними літератури [229] встановлені протизапальні та аналгетичні властивості. ГЕМД містить значну кількість гідроксикоричних кислот, серед яких домінують є 3,5-дикофеїлхінна, хлорогенова та 3,4-дикофеїлхінна кислоти [204]. Очевидно, що периферичний механізм аналгетичної дії екстрактів пов'язаний з виразною протизапальною дією [230]: здатністю зменшувати набряк через гальмування вивільнення медіаторів запалення. Можливі механізми аналгетичної дії досліджуваних екстрактів маруни дівочої, зокрема гідрофільного, можна пояснити результатами дослідників інших країн. В експерименті на мишах доведено протизапальну та нейромодулювальну активність водного екстракту маруни дівочої, де підтверджено зменшення вивільнення простагландинів та експресії гена $IL-1\beta$ у корі головного мозку, а в клітинах гіпоталамусу екстракт знижував рівень позаклітинного дофаміну й збільшував експресію гена-транспортера дофаміну [231]. В іншому дослідженні [232] показано, що водний екстракт маруни дівочої пригнічує вироблення медіаторів запалення NO , PGE_2 , прозапальних цитокінів $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ та $IL-6$, а також експресію мРНК двох основних ферментів-продуцентів медіаторів запалення ЦОГ-2 та $iNOS$.

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено аналгетичну активність ЛЕМД та ГЕМД екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) в тесті «Гаряча пластина», де задіяні переважно центральні механізми формування болю, і встановлена найбільш ефективна доза 50 мг/кг. У тесті «Оцтовокислі корчі», де задіяні переважно периферичні механізми фор-

мування болю, досліджувані екстракти в дозі 50 мг/кг виразно знижували кількість корчів у тварин порівняно з контролем.

Отримані дані слугували обґрунтуванням подальшого вивчення досліджуваних екстрактів маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) як перспективних засобів для лікування болю та запалення.

Зважаючи на дані літератури про те, що БАР рослинного походження, зокрема флавоноїди та інші поліфенольні сполуки, здатні виявляти протизапальну дію шляхом гальмування як ліпооксигеназного, так і циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти [112], доцільним було дослідити протизапальну активність маруни дівочої трави екстрактів густих: ЛЕМД та ГЕМД на моделі зимозанового набряку лапи у щурів. У розвитку зимозанового набряку задіяні різні медіатори запалення: на ранній стадії (1–2 години набряку) – біогенні аміни, серотонін, кініни і лейкотрієни, що утворюються в результаті активації ліпоксигенази, а також простагландини, що утворюються в результаті активації ЦОГ2 переважно на 3 год. набряку [208].

У результаті дослідження встановлено, що ГЕМД виявив виразний протизапальний ефект впродовж всього періоду набряку.

Отримані результати щодо виразності протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів і простагландинів. ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження.

Враховуючи вищенаведене, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як виразну аналгетичну, так і виразну протизапальну активність.

На наступному етапі було продовжено дослідження протизапальної активності ГЕМД на моделях карагенінового та гістамінового набряків.

Модель карагенінового набряку є класичною моделлю гострого запального процесу [231, 235, 236]. У перші години після введення карагеніну збільшується проникність судин, що обумовлена біогенними амінами: гістаміном та се-

ротоніном [237], в другу годину – кінінами внаслідок активації калікреїн-кінінової системи [238, 239, 240]. Останнє сприяє локальному звільненню гідролітичних ферментів лізосом, які стимулюють утворення простагландинів, які є посередниками пізньої фази запалення, яка розвивається при карагеніновому набряку через 3 год. Також в третю годину виділяється оксид азоту [241, 242]. Простагландин E2 та оксид азоту утворюються відповідно шляхом індукції ЦОГ-2 та індукцибельної NO-синтази. ПГЕ2 синергічно з гістаміном і брадикініном викликають посилення запалення, набряку, утворення ексудату, еритеми, гіперемії, болю та лихоманки. Деякі науковці виділяють дві фази карагенінового набряку [237, 241, 243]: перша обумовлена гістаміном, серотоніном та брадикініном, в той час як друга (3-5 год) опосередкована ПГ.

Було встановлено, що набряк досягав свого максимуму на 3 годину, тобто в період максимального утворення ПГ.

Введення ГЕМД, інгібітора ліпооксигенази кверцетину та НПЗЗ диклофенаку пригнічувало розвиток карагенінового набряку. На ранніх стадіях під впливом ГЕМД максимальний ефект пригнічення набряку складав 71,0-73,2 %, при чому залишався стабільно високим і на піці запалення (3 година від введення карагеніну) – 78,3% та практично не поступався в цей період НПЗЗ диклофенаку натрію, протизапальна дія якого складала 80,9%. Загалом протизапальна активність ГЕМД мала подібну динаміку як у антиліпооксигеназного засобу кверцетину. На моделі гістамінового набряку під впливом екстракту протизапальна дія складала 57,8; 51,8 та 49,1 % відповідно на 30 хв, 1 та 1,5 години набряку. За виразністю протинабрякової активності протягом першої години ГЕМД не поступався препарату порівняння НПЗЗ диклофенаку натрію, інгібітору ліпооксигенази кверцетину, антигістамінному препарату лоратадину та знаходиться з останнім на одному рівні.

Встановлений склад БАР ГЕМД дозволив передбачити наявність протизапальної активності цього екстракту, що було експериментально встановлено на моделях зимозанового, гістамінового та карагенінового набряку. Порівняння описаної динаміки вивільнення різних медіаторів запалення на моделі карагені-

нового набряку [235] з вираженістю протинабрякової активності досліджуваних засобів дозволяє припустити їх механізм дії. На цій моделі набряку інгібітор ЦОГ1 і ЦОГ2 диклофенак натрію виявляє найбільшу активність на третій годині набряку (фаза простагландину). Флавоноїд кверцетин, механізм протизапальної дії якого багатовекторний – гальмування ліпооксигенази, захоплення вільних радикалів, стабілізація клітинних мембран – виявляв виражену протинабрякову дію протягом перших трьох годин з пригніченням протягом 4 годин. ГЕМД виявив протизапальну активність, яка в динаміці була подібна до кверцетину, що свідчить про участь різних механізмів у його протизапальній дії.

Окислювальний стрес є одним з основних механізмів розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема запальних [287]. Одним із компонентів протизапальної дії ГЕМД є антиоксидантна дія БАР – їх здатність захоплювати вільні радикали та гальмувати вільнорадикальні процеси. Більшою мірою антиоксидантну активність ГЕМД забезпечують гідроксикоричні кислоти (3,4-дикафеоїл-хінінова кислота; 4,5-дикафеоїл-хінінова кислота; 3,5-дикафеоїлхінна кислота; хлорогенова кислота) [288–291] та флавоноїди (переважно рутин) [292], які були ідентифіковані в екстракті. За даними інших дослідників 3,4-дикафеоїлхінна кислота, 3,5-дикафеоїлхінна та 4,5-дикафеоїлхінна кислоти інгібують вивільнення ПГЕ2 та секрецію ІЛ-6 [293] у поєднанні з хлорогеновою кислотою, яка інгібує індуковану NO-синтазу, синтез NO та прозапальні цитокіни ІЛ-1 β і ФНП- α , NF- κ B [294, 295], експресію ІЛ-6 та ЦОГ1. Наведені механізми очевидно забезпечують протизапальну активність екстракту, який містить 3,5-дикафеоїлхінну та 4,5-дикафеоїлхінну кислоти. Протизапальний ефект властивий і неохлорогеновій кислоті [289], яка є значною складовою ГЕМД. Виражений протинабряковий ефект ГЕМД на моделі гістамініндукованого запалення, за яким він не поступався ПП диклофенаку натрію, кверцетину та H₁-гістаміноблокатору лоратадину, ймовірно, зумовлений вищевказаними механізмами дії, зокрема й здатністю вловлювати вільні радикали (антиоксидантна дія) і таким чином стабілізувати мембрани клітин.

Таким чином, отримані результати на моделі зимозанового, карагенінового та гістамінового набряку свідчать, що ГЕМД має виразну протизапальну дію, в реалізації якої задіяні різні механізми, а саме гальмівний вплив на біогенні аміни, кініни, лейкотрієни, простагландини, прозапальні цитокіни, а також за рахунок антирадикальних властивостей, на користь чого свідчать результати, отримані *in vitro* [244].

Вищенаведені результати спонукали до оцінки ефективності ГЕМД на моделі хронічного запального процесу – АДА, що відтворює РА у людини.

Ревматоїдний артрит є глобальною хворобою, поширеною в усьому світі, незалежно від раси, статі, етнічної приналежності, національності, віку [296]. Поширеність РА становить 460 випадків на 100 тис. населення [297]. Актуальність проблеми РА обумовлена її соціальним аспектом, а саме: високою частотою поширеності даної хвороби у популяції із типовим розвитком у хворих тимчасової та стійкої непрацездатності [298]. РА характеризується запаленням та набряком синовіальної оболонки суглоба з подальшим руйнуванням суглобових структур. Пацієнти з активним перебігом РА також мають системне запалення, яке пов'язане з різними супутніми захворюваннями, перш за все, серцево-судинними, які сприяють підвищенню захворюваності та смертності в цій групі порівняно з загальною популяцією. Механізми, що лежать в їх основі, залежать від цитокінів та інших циркулюючих імунних компонентів [299, 300]. РА асоціюється також з метаболічним синдромом, психосоціальним дефіцитом, включаючи психіатричні захворювання, остеопороз, і збільшенням захворюваності на рак. Біль, втома та інвалідність, пов'язані з РА, призводять до значного зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [247, 301].

Системне запалення та аутоімунні реакції при РА починаються задовго до початку виявленого запалення суглобів. Запалення при РА також пов'язане з характерними змінами мезенхімальної тканини. Фібробласто-подібні синовіоцити, які зазвичай знаходяться в синовіальній кістці, проліферують і змінюють свій фенотип. У запаленій синовіальній клітині контакт між ними і Т-клітинами призводить до індукції різноманітних медіаторів запалення і молекул адгезії,

включаючи IL- 6, TNF, інтерферон-g, молекули внутрішньоклітинної адгезії-1 та судинні молекули клітинної адгезії-1. Змінені фібробластоподібні синовіоцити проникають в хрящі суглоба і виробляють різноманітні протеази, які сприяють руйнуванню суглоба [247].

Фармакотерапія РА включає симптоматичне лікування з застосуванням НПЗЗ, глюкокортикостероїдів та лікування препаратами, що модифікують захворювання [247, 301]. Незамінними засобами симптоматичного лікування РА залишаються НПЗЗ. Це обумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо знеболювання та зниження запальних процесів. Однак, систематичний і, нерідко, безконтрольний прийом препаратів цієї групи обумовлює розвиток важких ускладнень, що суттєво підвищує летальність пацієнтів з РА. Вибір НПЗЗ для лікування захворювань суглобів також обмежується їх хондротоксичністю [247].

Незважаючи на значні досягнення та наявність широкого асортименту протизапальних засобів, вдосконалення фармакотерапії хронічних запальних захворювань, яким є РА, залишається актуальним завданням фармакології. Одним з напрямків вирішення цієї задачі є пошук та розробка засобів з протизапальними та хондропротекторними властивостями, зокрема на основі рослинної сировини [302].

Дослідження динаміки розвитку набряку лапи у тварин з модельованим АДА показало, що на відміну від ПП диклофенаку натрія на тлі введення ГЕМД у перші 5 діб статистично значущого зниження виразності набряку не реєстрували, але у чисельному вираженні об'єм лапи у щурів цієї групи був дещо нижчим за значення у тварин з групи контрольної патології. Проте, починаючи з 10 доби ефективність ГЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на рівні 32 %.

Дослідження показників інтенсивності системного запального процесу, таких як СРБ, ШЗЕ, кількості лейкоцитів у крові, показало, що введення ГЕМД у дозі 50 мг/кг та диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню не тільки проявів місцевого, а й системного запалення. За застосування досліджуваних

засобів кількість лейкоцитів, вміст СРБ та ШЗЕ на 14 добу статистично значуще знижувалися у порівнянні зі значеннями КП, але залишалися підвищеним щодо значень інтактних тварин. На 28 добу відбувалось відновлення досліджуваних показників у групі тварин, яким вводили ГЕМД та препарат порівняння, до фізіологічних величин, окрім СРБ.

ГЕМД також сприяв достовірному зниженню маркерів запалення сполучної тканини – вмісту сіалових кислот порівняно з КП та активності лужної фосфатази до рівня інтактних тварин, що свідчить про уповільнення розпаду сполучної тканини на відміну від групи тварин, яким вводили диклофенак натрію, на тлі якого вміст цих показників хоча й був статистично значуще нижчим за такий у групі тварин КП, але залишався достатньо високим. Отримані результати ймовірно пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію [247], про що свідчить достатньо високий вміст сіалових кислот у сироватці крові.

Отже, на цьому етапі дослідження під дією ГЕМД статистично значуще зниження виразності набряку лапи ми спостерігали лише після 5 доби, що, ймовірно, вказує на менш виразний вплив ГЕМД у порівнянні з диклофенаком натрію, на утворення ПГ. Проте у подальшому вираженість ефекту ГЕМД досягала рівня диклофенаку натрію – потужного неселективного інгібітора ЦОГ. З нашої точки зору, найбільш ймовірно, що механізм протизапальної дії досліджуваного ГЕМД окрім пригнічення синтезу ПГ включає вплив на прозапальні цитокіни та здатність відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи, що потребує додаткових досліджень. Крім того, не виключено й імуносупресивний ефект ГЕМД щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку автоімунних захворювань, яким є АДА, за рахунок посилення продукції протизапального ІЛ-10 та зниження вироблення прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β .

При дослідженні цитокінового профілю щурів з групи КП було встановлено статистично значуще підвищення ФНП- α у 4 рази та ІЛ-1 β у 1,6 разу.

Введення ГЕМД у дозі 50 мг/кг сприяло нормалізації цитокінового профілю: вміст ІЛ-1 β знижувався у 1,8 разу, а ФНП- α – у 2,2 разу щодо значень контрольної патології. Одночасно з цим, рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 підвищувався до значень інтактних тварин. Як наслідок зазначених змін, знижувався вміст ЦК та синтез СРБ. Позитивна динаміка вивчених показників за застосування ГЕМД свідчить про зменшення виразності патологічного процесу при АДА.

При введенні диклофенаку натрію, спостерігали аналогічну динаміку досліджуваних показників. Відмічали статистично значуще зниження рівня прозапальних цитокінів та підвищення протизапального ІЛ-10. Вміст СРБ статистично значуще знижувався, але фізіологічних значень не досягав. Проте вміст ЦК залишався на рівні контрольної патології. Отримані результати, очевидно, пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію, про що свідчить достатньо високий вміст ЦК, які утворюються внаслідок накопичення продуктів розпаду тканин суглобового хряща та синовіальної оболонки [260].

Отже, на підставі отриманих даних можна припустити, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить також імунокоригувальним властивостям.

Результати гістологічних досліджень показали, що введення ад'юванта Фрейнда щурам призводить до розвитку морфологічних ознак артриту гомілко-востопних суглобів: проліферативного синовіту; формування паннуса; деструктивно-дистрофічних змін хрящової тканини; запальної інфільтрації у періартикулярних тканинах.

Препарат порівняння НПЗЗ диклофенак натрію виявляв виражений нормалізувальний вплив на морфологічні зміни в суглобах щурів при АДА. Деструкція хряща невиразна, гіперплазія тканин, що криють, зустрічається в шість разів рідше, ніж у нелікованих тварин. Зазначаються залишкові явища у періартикулярних тканинах.

ГЕМД сприяв зниженню кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією та кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази.

Виразна протизапальна активність ГЕМД на моделях зимозанового та карагенінового набряків свідчить, що механізм його протизапальної дії очевидно пов'язаний з антиоксидантними властивостями, гальмуванням синтезу біогенних амінів, кінінів, лейкотрієнів та ПГ, а також з інгібувальним впливом на прозапальні цитокіни, що показано і у роботах інших дослідників [25], та зі здатністю відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи. Отже, на підставі отриманих даних можна припустити, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить також імунокоригувальним властивостям.

Таким чином, за ефективністю на моделі АДА ГЕМД не поступається препарату порівняння диклофенаку натрію, що обумовлює перспективність його подальших досліджень як перспективного для створення ефективного протизапального та аналгетичного засобу, ефективного для лікування хронічних запальних процесів, зокрема аутоімунного характеру.

Вищенаведене вказує на доцільність довготривалого використання ГЕМД, що обумовило актуальність вивчення його токсичних характеристик.

Наступний етап дослідження був присвячений дослідженню токсичних характеристик ГЕМД, а саме впливу на стан слизової оболонки та секреторну функцію шлунка і параметри його гострої токсичності.

Було встановлено, що ГЕМД при внутрішньошлунковому введенні щурам як самцям, так і самкам є практично нетоксичним та за класифікацією Сидорова К. К. (1973) [213] і може бути віднесений до 5 класу токсичності ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). При цьому стан внутрішніх органів, що оцінювали макроскопічно при анатомічному розтині всіх експериментальних тварин, не відрізнявся від такого, що спостерігали у тварин НК. Пошкоджувального впливу ГЕМД на СОШ не виявлено. Введення ГЕМД не вплинуло на КМ внутрішніх органів

щурів. Їх значення перебували в межах значень групи негативного контролю як у самців, так і самиць.

Показано, що застосування ГЕМД у дозі 50 мг/кг в лікувально-профілактичному режимі за умови 48-годинного голоду у щурів супроводжується виразною гастропротективною дією, на що вказує статистично вірогідне зниження ушкодження СОШ порівняно з групою негативного контролю, що свідчить про безпеку його використання.

Враховуючи, що в ефективній за протизапальною активністю дозі 50 мг/кг ГЕМД при одноразовому введенні не виявляє гастротоксичної дії, можливо припустити, що в механізми його протизапальної дії вплив на синтез простагландинів є непровідним, а також є гальмівний вплив на вивільнення лейкотриєнів та антиоксидантна дія.

Таким чином, отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження ГЕМД з метою створення на його основі ефективного та безпечного протизапального та аналгетичного засобу, ефективного та безпечного для лікування хронічних запальних процесів, зокрема аутоімунного характеру.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що досліджувані ліпофільний (ЛЕМД) та гідрофільний (ГЕМД) екстракти трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) виявляють аналгетичну активність в тесті «Гаряча пластина» і найбільш ефективною дозою є 50 мг/кг, в якій вони на моделі «Оцтовокіслі корчі» виявляють також виразну аналгетичну дію (достовірне зниження кількості корчів у 3,2 і в 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно під впливом ГЕМД і ЛЕМД порівняно з контролем).

2. Встановлено, що впродовж всього періоду зимозанового набряку, в розвитку якого задіяні біогенні аміни, кініни лейкотрієни та простагліндини, ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію (відповідно 18,9; 18,8; 9,9; 9,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), а ГЕМД виявив виразний протизапальний ефект (відповідно 36,6; 30,6; 33,1; 39,2% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), що зумовило його подальший вибір як перспективного для подальших досліджень. За виразністю протизапального ефекту ГЕМД не поступався препаратам порівняння інгібітору ліпоксигенази кверцетину (відповідно 34,0; 29,5; 21,0; 15,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку) та НПЗЗ диклофенаку натрію (відповідно 44,6; 50,3; 47,5; 51,1% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку).

3. Встановлена виразна протизапальна активність ГЕМД на моделях карагенінового (відповідно 71,0; 66,7; 73,2; 78,3 та 11,3% на 0,5; 1; 2; 3 та 4 год. набряку) та гістамінового набряків (відповідно 57,8; 51,8; 49,1% на 0,5; 1; 1,5 год. набряку), що свідчить про його гальмівний вплив на медіатори ранньої фази запального процесу (гістамін, серотонін, кініни) так і пізньої (ПГ, оксид азоту). За виразністю протизапальної дії на моделі карагенінового набряку ГЕМД не поступався диклофенаку натрію (протягом 1-3 год.) та кверцетину, та на моделі гістамінового набряку не поступався диклофенаку натрію, кверцетину та лоратадину.

4. На моделі ад'ювантного артриту у щурів встановлено, що ГЕМД виявляє виразну протизапальну дію, про що свідчить зниження величини набряку

(починаючи з 10 доби ефективність ГЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на рівні 32 %) та величини основних показників запалення: С-реактивного білку (відповідно $17,33 \pm 2,11$ проти $34,67 \pm 3,71$ г/л ($p < 0,05$) на 14 добу, $14,67 \pm 2,47$ проти $32,0 \pm 4,00$ г/л ($p < 0,05$) на 28 добу), а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини: сіалових кислот ($2,18 \pm 0,06$ проти $4,05 \pm 0,15$ ммоль /л, $p < 0,05$) та лужної фосфатази до рівня інтактних тварин ($3,04 \pm 0,17$ проти $5,63 \pm 0,21$ мккат/л, $p < 0,05$). Гістологічно доведено, що ГЕМД сприяв зниженню кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) та кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази ($p < 0,05$). За ефективністю ГЕМД не поступається препарату порівняння диклофенаку натрія, що обумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

5. Показано, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить імунокоригувальним властивостям, про що свідчить нормалізація цитокінового профілю: зниження вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ- 1β – у 1,8 разу ($p < 0,05$), ФНП- α – у 2,2 разу ($p < 0,05$) та підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,6 разу ($p < 0,05$), а також зниження рівня циркулюючих імунних комплексів в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією.

6. Гідрофільний екстракт маруни дівочої у дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні не викликає інтоксикації, не впливає на поведінку тварин і загальнотрофічні показники, не подразнює слизову оболонку шлунка, належить до V класу токсичності ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) – практично нетоксичні речовини. Встановлено, що ГЕМД практично не впливає на інтенсивність виділення шлункового соку та його фракційний склад і виявляє гастропротективні властивості: знижує ступінь виразкового пошкодження шлунку на 80% порівняно з контролем ($p < 0,05$).

7. Гідрофільний екстракт маруни дівочої є перспективною безпечною рослинною субстанцією для створення нових лікарських засобів з виразними аналгетичними та протизапальними властивостями і відсутнім пошкоджуючим впливом на стан слизової оболонки шлунка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities / C.H. Liu, N. Abrams, D.M. Carrick et al. *Nat. Immunol.* 2017. Vol. 18. P. 1175–1180.
2. Comparative study of systemic early postoperative inflammatory response among elderly and non-elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / L. Fialho, J.A. Cunha-E-Silva, A.F. Santa-Maria et al. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2018. Vol. 45. P. e1586.
3. Nediani C., Dinu M. Oxidative stress and inflammation as targets for novel preventive and therapeutic approaches in non-communicable diseases II. *Antioxidants.* 2022. Vol. 11(5). P. 824. <https://doi.org/10.3390/antiox11050824>
4. A review on medicinal plants used as antiinflammatory agents / S.J. Virshette, M.K. Patil, A.P. Somkuwar, J. Pharmacogn et al. *Phytochem.* 2019. Vol. 8. P. 1641–1646.
5. Macrophage Lamin A/C regulates inflammation and the development of obesity-induced insulin resistance / Y. Kim, P.W. Bayona, M. Kim et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1–14.
6. Proteins of TNF- α and IL6 pathways are elevated in serum of Type-1 diabetes patients with microalbuminuria / S. Purohit, A. Sharma, W. Zhi et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 154.
7. Type 1 Diabetes: a chronic anti-self-inflammatory response / M. Clark, C.J. Kroger, R.M. Tisch et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1–10.
8. Expression and function of IL12/23 related cytokine subunits (p35, p40, and p19) in giant-cell arteritis lesions: contribution of p40 to Th1- and Th17-mediated inflammatory pathways / G. Espigol-Frigole, E. Planas-Rigol, E. Lozano et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1–11.
9. Distinct blood and visceral adipose tissue regulatory T cell and innate lymphocyte profiles characterize obesity and colorectal cancer / G. Donninelli, M. Del Cornò, M. Pierdominici et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 643.

10. Toll-like receptor 4 inhibition improves oxidative stress and mitochondrial health in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats / P.B. Katare, P.K. Bagul, A.K. Dinda et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 719.
11. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases / I. Mozos, C. Malainer, J. Horba'nczuk, et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1058.
12. Fukuda D., Sata M. Frontiers of inflammatory disease research: inflammation in cardiovascular–cerebral diseases. *Inflamm Regen.* 2021 Vol. 41(10). <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00160-z>
13. Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century / M. González-Costa, A.A. Padrón González. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 2018. Vol. 18. P. 30–44.
14. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / A. Cieza, K. Causey, K. Kamenov et al. *Lancet.* 2021. Vol. 396(10267). P. 2006–2017.
15. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / A. Williams, S.J. Kamper, J. H. Wiggers et al. *BMC Medicine.* 2018. Vol. 16. P. 167.
16. Bedard N. A., Schoenfeld A. J., Kim S. C. Optimum Designs for Large Database Research in Musculoskeletal Pain Management. *J Bone Joint Surg Am.* 2020. Apr 2. doi: 10.2106/JBJS.20.00001. [Epub ahead of print].
17. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis / Z.H. Maayah, S. Takahara, M. Ferdaoussi et al. *Inflamm. Res.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01341-1>
18. Bitenc-Jasiejko A., Konior K., Lietz-Kijak D. Meta-analysis of integrated therapeutic methods in noninvasive lower back pain therapy (LBP): The role of interdisciplinary functional diagnostics. *Pain Res Manag.* 2020. Vol. 19. P. 3967414. doi: 10.1155/2020/3967414.

19. Anti-inflammatory and analgesic potential of OA-DHZ; a novel semisynthetic derivative of dehydrozingerone / P. Chibber, C. Kumar, A. Singh et al. *Int. immunopharmacol.* 2020. Vol. 3 (83). P. 106-469. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106469.
20. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: The experience of patients with musculoskeletal disorders / A. T. Onigbinde, V. M'Kumbuzi, M. O. Olaogun et al. *American Journal of Health Research.* 2014. Vol. 2(4). P. 106-112.
21. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. P. 821–847.
22. Protection from diclofenac-induced liver injury by Yulangsan polysaccharide in a mouse model / J. Huang, V. Nguyen, X. Tang et al. *J Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 193. P. 207-213.
23. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism / S. Li, Y. Xu, W. Guo et al. *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 24, 11. P. 351. doi: 10.3389/fphar.2020.00351.
24. Anti-inflammatory activity of natural products / A. N. Azab, A. Nassar, A. N. Azab. *Molecules.* 2016. Vol. 21. P. 1321.
25. Pareek A., Suthar M., Rathore G., Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011. Vol. 5, № 9. P. 103–110.
26. Multiple pharmacological and toxicological investigations on *Tanacetum parthenium* and *Salix alba* extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents / V. di Giacomo, C. Ferrante, M. Ronci et al. *Food Chem Toxicol.* 2019. Vol. 133. P. 110-783.
27. Vía de las lectinas, una ruta del complemento en construcción / A. Padrón-González, Dorta-Contreras. *Arch. Alerg. Inmunol. Clin.* 2018. Vol. 49. P. 0005–0012.
28. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation / N. Isailovic, K. Daigo, A. Mantovani, et al. *J. Autoimmun.* 2015. Vol. 60. P. 1–11.

29. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B.G. Chousterman, F.K. Swirski, G.F. Weber, et al. *Semin. Immunopathol.* 2017. Vol. 39. P. 517–528.
30. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: An updated review of their molecular mechanisms and experimental models / H. Parhiz, A. Roohbakhsh, F. Soltani, et al. *Phytother. Res.* 2014. Vol. 29. P. 323–331.
31. Flavonoids and phenolic acids as antioxidants in plants and human health / M. Saxena, J. Saxena, A. Pradhan. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2012. Vol. 16. P. 130–134.
32. Evaluation of some prostaglandines modulators on rat corpus cavernosum in-vitro: Is relaxation negatively affected by COX-inhibitors? / W. Bassiouni, T. Daabees, L. Louedec et al. *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 111. P. 1458–1466.
33. Association between ABCB1, ABCG2 carrier protein and COX-2 enzyme gene polymorphisms and breast cancer risk in a Turkish population / P.K. Zeliha, O. Dilek, O. Ezgi et al. *Saudi Pharm. J.* 2020. Vol. 28. P. 215–219.
34. Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene polymorphism in patients with differentiated thyroid carcinomas in the Turkish population / B. Ucan, M. Özbek, M. Sahin. Et al. *Turk. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 47. P. 1848–1853.
35. A COX-2/sEH dual inhibitor PTUPB ameliorates cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice via anti-inflammation and anti-oxidative stress / Y.F. Zhang, C.C. Sun, J.X. Duan, et al. *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 126, 109907.
36. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis / C. Lelubre, J.-L. Vincent. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. Vol. 14. P. 417–427.
37. Sepsis: Pathophysiology and clinical management / J.E. Gotts, M.A. Matthay. *Br. Med. J.* 2016. Vol. 353. P. i1585.
38. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets / T. Van Der Poll, F.L. Van De Veerdonk, B.P. Scicluna, et al. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 17. P. 407–420.

39. Cytochrome P450 eicosanoids in cerebrovascular function and disease / C.M. Davis, X. Liu, N.J. Alkayed, *Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 179. P. 31–46.
40. The chronic use of non-steroid anti-inflammatory and their adverse effects / M.M.C. Oliveira, M.M. Silva, T.L.M. Moreira et al. *Rev. Cad. Med.* 2019. Vol. 2. P. 90–100.
41. Small molecules with anti-inflammatory properties in clinical development. Pharmacol / T. Hanke, D. Merk, D. Steinhilber et al. *Ther.* 2016. Vol. 157. P. 163–187.
42. The aspirin story—from willow to wonder drug / M.J.R. Desborough, D.M. Keeling. *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 177. P. 674–683.
43. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement / K. Bibbins-Domingo. *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 164. P. 836.
44. Discovery of a novel COX-2 inhibitor as an orally potent anti-pyretic and anti-inflammatory drug: Design, synthesis, and structure-activity relationship / S. Hayashi, Y. Sumi, N. Ueno et al. *J. Biochem. Pharmacol.* 2011. Vol. 82. P. 755–768.
45. Prostaglandin E2 Regulates Activation of Mouse Peritoneal Macrophages by Staphylococcus aureus through Toll-Like Receptor 2, Toll-Like Receptor 4, and NLRP3 Inflammasome Signaling / J. Wu, B. Liu, W. Mao et al. *J. Innate Immun.* 2019. Vol. 12. P. 154–169.
46. Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer: A systematic review / J.C. Wilson, L.A. Anderson, L.J. Murray, et al. *Cancer Causes Control* 2011. Vol. 22. P. 803–810.
47. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor / A. Gartung, J. Yang, V.P. Sukhatme et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019. Vol. 116. P. 1698–1703.
48. Cardioprotective effects of CYP-derived epoxy metabolites of docosahexaenoic acid involve limiting NLRP3 inflammasome activation / A.M. Darwesh,

- K.L. Jamieson, C. Wang et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019. Vol. 97. P. 544–556.
49. Sulfur dioxide attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rats / L. Yang, H. Zhang, P. Chen. *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 81. P. 11–20.
50. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases / W.-H. Schunck, A. Konkel, R. Fischer, et al. *Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 183. P. 177–204.
51. Melatonin administration to wild-type mice and nontreated NLRP3 mutant mice share similar inhibition of the inflammatory response during sepsis / I. Rahim, B. Djerdjouri, R.K.A. Sayed, et al. *J. Pineal Res.* 2017. Vol. 63. P. e12410.
52. Carbon monoxide releasing molecule-3 improves myocardial function in mice with sepsis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts / W. Zhang, A. Tao, T. Lan et al. *Basic Res. Cardiol.* 2017. Vol. 112. P. 16.
53. Soluble epoxide hydrolase inhibitor suppresses the expression of triggering receptor expressed on myeloid Cells-1 by inhibiting NF- κ B activation in murine macrophage / L. Dong, Y. Zhou, Z.-Q. Zhu, et al. *Inflammation* 2016. Vol. 40. P. 13–20.
54. A dual COX-2/sEH inhibitor improves the metabolic profile and reduces kidney injury in Zucker diabetic fatty rat / M.A. Hye Khan, S.H. Hwang, A. Sharma, et al. *Prostag. Oth. Lipid Mediat.* 2016. Vol.125. P. 40–47.
55. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? / T.D. Warner, J.A. Mitchell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002. Vol. 99. P. 13371–13373.
56. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis / Y. Ge, M. Huang, Y.-M. Yao. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019. Vol. 45. P. 24–34.
57. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs / G.N.C. Lucas, A.C.C. Leitão, R.L. Alencar et al. *Braz. J. Nephrol.* 2019. Vol. 41. P. 124–130.

58. Perinatal endotoxemia induces sustained hepatic COX-2 expression through an NFkappaB-Dependent mechanism / S. Mckenna, M. Eckman, A. Parker et al. *J. Innate Immun.* 2016. Vol. 8. P. 386–399.
59. Maresin 1 attenuates mitochondrial dysfunction through the ALX/cAMP/ROS pathway in the cecal ligation and puncture mouse model and sepsis patients / J. Gu, L. Luo, Q. Wang, et al. *Lab. Investig.* 2018. Vol. 98. P. 715–733.
60. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cancer activities of avocado (*Persea americana*) fruit and seed extract / M.I. Alkhalaf, W.S. Alansari, E.A. Ibrahim et al. *J. King Saud Univ. Sci.* 2019. Vol. 31. P. 1358–1362.
61. Antioxidant and antimicrobial activities of the extracts of the Calyx of *Hibiscus Sabdariffa* Linn / J.K. Mensah, D. Golomeke. *Curr. Sci. Perspectiv.* 2015. Vol. 1. P. 69–76.
62. A COX-2/sEH dual inhibitor PTUPB ameliorates cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice via anti-inflammation and anti-oxidative stress / Y.F. Zhang, C.C. Sun, J.X. Duan, et al. *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 126. P. 109907.
63. Protective effect of acacetin on sepsis-induced acute lung injury via its anti-inflammatory and antioxidative activity / L.-C. Sun, H.-B. Zhang, C.-D. Gu, et al. *Arch. Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 41. P. 1199–1210.
64. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges / Y. Hattori, K. Hattori, T. Suzuki, et al. *Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 177. P. 56–66.
65. Redox regulation of cardiovascular inflammation-immunomodulatory function of mitochondrial and nox-derived reactive oxygen and nitrogen species / P. Wenzel, S. Kossmann, T. Münzel et al. *Free Radic. Boil. Med.* 2017. Vol. 109. P. 48–60.
66. Alimentos Funcionais: Uma breve revisão / N.R. Bernardes, F.F. Pessanha, D.B. Oliveira, *Ciênc. Cult.* 2010. Vol. 6. P. 2. (In Portuguese)
67. Heme Oxygenase-1 Reduces Sepsis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Acute Lung Injury / X. Chen, Y. Wang, X. Xie et al. *Mediat. Inflamm.* 2018. P. 1–10.

68. Inhibition of nitric oxide production and free radical scavenging activities of four South African medicinal plants / S.A. Adebayo, M. Ondua, L. Shai et al. *J. Inflamm. Res.* 2019. Vol. 12. P. 195–203.
69. Spiroindolone analogues bearing benzofuran moiety as a selective cyclooxygenase COX-1 with TNF- α and IL-6 inhibitors / M.S. Altowyan, A. Barakat, A.M. Al-Majid et al. *Saudi J. Boil. Sci.* 2020. Vol. 27. P. 1208–1216.
70. Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer: A systematic review / J.C. Wilson, L.A. Anderson, L.J. Murray. *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22. P. 803–810.
71. Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radic. Boil. Med.* 2009. Vol. 46. P. 531–542.
72. Lima A.S., Alvim H.G.O. Review on non-steroid antiinflammatory: Acetylsalicylic acid. *Rev. Inic. Ciente. Ext.* 2018. Vol. 1. P. 169–174.
73. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: A journey toward safety / C. Pereira-Leite, C. Nunes, S.K. Jamal et al. *Med. Res. Rev.* 2016. Vol. 37. P. 802–859.
74. The indiscriminated use of non-steroid anti-inflammatory (NSAID) / A. C. Sandoval, D. R. Fernandes, E. A. Silva et al. *Rev. Cient. FAEMA* 2017. Vol. 8. P. 165–176.
75. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. Sostres, Á. Lanas. *Med. Clin.* 2016. Vol. 146. P. 267–272.
76. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use is not associated with erectile dysfunction risk: results from the prostate cancer prevention trial / D. P. Patel, J. M. Schenk, A. K. Darke, et al. *BJU Int.* 2015. Vol. 117. P. 500–506.
77. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six central-eastern european countries based on retail information / A. Inotai, B. Hanko, A. Meszaro. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010. Vol. 19. P. 183–190.
78. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms / J. M. Golden, O. H. Escobar, M. V. L. Nguyen et al. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 2018. Vol. 315. P. G259–G271.

79. Aspirin inhibits oxidant stress, reduces age-associated functional declines, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Antioxid / S. Ayyadevara, P. Bharill, A. Dandapat, et al. Redox Signal* 2013. Vol. 18. P. 481–490.
80. Aspirin attenuates the anti-inflammatory effects of theophylline via inhibition of cAMP production in mice with non-eosinophilic asthma / H.-G. Moon, Y.-S. Kim, J.-P. Choi et al. *Exp. Mol. Med.* 2009. Vol. 42. P. 47–60.
81. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 164(12), P. 836-45.
82. Design and synthesis of new substituted spirooxindoles as potential inhibitors of the MDM2-p53 interaction / A. Barakat, M. S. Islam, H. M. Ghawas et al. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 86. P. 598–608.
83. Non-acidic 1,3,4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile / K. R. A. Abdellatif, W. A. Fadaly, Y. A. M. M. Elshaier et al. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 77. P. 568–578.
84. New hybrid molecules combining benzothiophene or benzofuran with rhodanine as dual COX-1/2 and 5-LOX inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking study / M.M. El-miligy, A.A. Hazzaa, H. El-messmary et al. *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 72. P. 102–115.
85. Substituted spirooxindole derivatives as potent anticancer agents through inhibition of phosphodiesterase 1 / A. Barakat, M.S. Islam, H.M. Ghawas et al. *RSC Adv.* 2018. Vol. 8. P. 14335–14346.
86. Newman D.J. Developing natural product drugs: supply problems and how they have been overcome. *Pharmacol. Therapeut.* 2015. Vol. 162. P. 1–9.
87. Newman D. J., G.M. Cragg. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 2016. Vol. 79. P. 629–661.
88. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants / Y. Li, D. Kong, Y. Fu et al. *Plant. Physiol. Biochem.* 2020. Vol. 148. P. 80–89.

89. The role of gut microbiota for the activity of medicinal plants traditionally used in the European Union for gastrointestinal disorders / T. A. Thumann, E.-M. Pferschy-Wenzig, C. Moissl-Eichinger et al. *J. Ethnopharmacol.* 2019. Vol. 245. P. 112-153.
90. Plants as sources of anti-inflammatory agents / C. dos R. Nunes, M. B. Arantes, S. M. de F. Pereira et al. *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 3726.
91. Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens / M. Zaynab, M. Fatima, S. Abbas, et al. *Microb. Pathog.* 2018. Vol. 124. P. 198–202.
92. Natural compounds flavonoids as modulators of inflammasomes in chronic diseases / B. A. Owona, W. A. Abia, P. F. Moundipa. *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol. 84. P. 1–9.
93. Anand P. K. Lipids, inflammasomes, metabolism, and disease. *Immunol. Rev.* 2020. Vol. 297. P. 108–122.
94. Arya V., Arya M. L. A review on anti-inflammatory plant barks. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2011. Vol. 3. P. 899–908.
95. Shah B., Seth A., Maheshwari K. A review on medicinal plants as a source of anti-inflammatory agents. *Res. J. Med. Plant.* 2011. Vol. 5. P. 101–115.
96. Oguntibeju O. O. Hypoglycaemic and anti-diabetic activity of selected African medicinal plants. *Int J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019. Vol. 11. P. 224–237.
97. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils of selected aromatic plants from Tajikistan / F. Sharopov, M. S. Braun, I. Gulmurodov et al. *Foods.* 2015. Vol. 4. P. 645–653.
98. A review on use of medicinal plants to control parasites / R. K. Bauri, M. N. Tigga, S. Saleebkullu. *J. Nat. Prod. Resour.* 2015. Vol. 6. P. 268–277.
99. Anti-inflammatory activity of Jurubeba (*Solanum paniculatum* L.) through reducing the T-bet and GATA3 gene expression, in vitro / R. Rios, H.B.F. Silva, N.V.Q. Carneiro et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139. P. AB268.
100. Isolation, identification and molecular docking as cyclooxygenase (COX) inhibitors of the main constituents of *Matricaria chamomilla* L. extract and its

- synergistic interaction with diclofenac on nociception and gastric damage in rats / M. I. Ortiz, E. Fernández-Martínez, L. E. Soria-Jasso et al. *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 78. P. 248–256.
101. Anti-inflammatory effect of *Heliotropium indicum* Linn on lipopolysaccharide-induced uveitis in New Zealand white rabbits / S. Kyei, G. Koffuor, P. Ramkissoon et al. *Int. J. Ophthalmol.* 2016. Vol. 9. P. 528–535
102. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract, fractions and flavones isolated from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir (Leguminosae) / M. P. Cruz, C. M. F. Andrade, K. O. Silva et al. *PLoS ONE* 2016. Vol. 9 (11). P. e0150839.
103. Anti-Inflammatory effects of the essential oils of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in experimental rheumatoid arthritis / J. L. Funk, J. B. Frye, J. N. Oyarzo et al. *PharmaNutrition.* 2016. Vol. 4. P. 123–131.
104. Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves / B. Cabral, E.M.S. Siqueira, M.A.O. Bitencourt et al. *Rev. Bras. Farmacog.* 2016. Vol. 26. P. 304–311.
105. Acute toxicity and cytotoxicity effect of ethanolic extract of *Spondias tuberosa* Arruda Bark: hematological, biochemical and histopathological evaluation / H. M. Barbosa, J. N. D. Nascimento, T. A. Araújo et al. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2016. Vol. 88. P. 1993–2004.
106. Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis / E. Rosas, L.B. Correa, T.D.A. Pádua et al. *J. Ethnopharmacol.* 2015. Vol. 175. P. 490–498.
107. Evaluation of anti-inflammatory and gastric anti-ulcer activity of *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae) leaves in experimental rats / R. Mostofora, S. Ahmed, M.M. Begum, et al. *BMC Complement Altern. Med.* 2017. Vol. 17. P. 267.
108. A review of *Acalypha indica* L. (Euphorbiaceae) as traditional medicinal plant and its therapeutic potential / N.S. Zahidin, S. Saidin, R.M. Zulkifli et al. *J. Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 207. P. 146–173.

109. Anti-Inflammatory and antioxidant activity of *Acalypha hispida* leaf and analysis of its major bioactive polyphenols by HPLC / A. Siraj, J.A. Shilpi, G. Hossain, et al. *Adv. Pharm. Bull.* 2016. Vol. 6. P. 275–283.
110. Medicinal plants with anti-inflammatory activities / F. Maione, R. Russo, H. Khan et al. *Nat. Prod. Res.* 2015. Vol. 30. P. 1343–1352.
111. Effects of aqueous extracts from *Ceratonia siliqua* L. pods on small intestinal motility in rats and jejunal permeability in mice / K. Rtibi, S. Selmi, M.-A. Jabri, et al. *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 44345–44353.
112. Nworu C. S., Akah P. A. Anti-inflammatory medicinal plants and the molecular mechanisms underlying their activities. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2015. Vol. 12(Suppl.). P. 52-61.
113. Anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of novel kyotorphin-nitroxide hybrid molecules / W. Bi, Y. Bi, X. Gao, et al. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2016. P. 26. P. 2005–2013.
114. Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives / A. Mondal, A. Gandhi, C. Fimognari et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 858. P. 172472.
115. Plants secondary metabolites: the key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants / R.A. Hussein, A.A. El-Anssary. *Herb. Med.* 2019. Vol. 2. P. 11–30.
116. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications / B. Singh, R.A. Sharma. *3 Biotech.* 2014. Vol. 5. P. 129–151.
117. Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drug-resistant bacteria: New heroes or worse clones of antibiotics? / C. L. Gorlenko, H. Y. Kiselev, E. V. Budanova et al. *Antibiotics.* 2020. Vol. 9. P. 170.
118. Muthukrishnan S. D., Subramaniyan A. Phytochemical constituents of *Gloriosa superba* seed, tuber and leaves / *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2012. Vol. 3. P. 111–117.

119. Rex J. R. S., Muthukumar N. M. S. A., Selvakumar P.M. Phytochemicals as a potential source for anti-microbial, anti-oxidant and wound healing — A review. *MOJ Bioorg. Org. Chem.* 2018. Vol. 2(2). P. 61-70.
120. Influence of extraction process on flavonoid content from *Cnidioscolus quercifolius* pohl (euhorbiaceae) and antioxidant activity / D.A. Torres, E.C.V. Pereira, P.A. Sampaio, et al. *Quim. Nova* 2018. Vol. 41. P. 743–747.
121. The biological efficacy of natural products against acute and chronic inflammatory diseases in the oral region / T. Ara, S. Nakatani, K. Kobata et al. *Medicines*. 2018. Vol. 5. P. 122.
122. Recent research on flavonoids and their biomedical applications / Kangmei Wen, Xiaochuan Fang, Junli Yang et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 28, Issue 5. P. 1042 – 1066.
123. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants / S.S. Ali, N. Kasoju, A. Luthra et al. *Food Res. Int.* 2008. Vol. 41. P. 1–15.
124. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer / *Pharmacol Rev.* 2000. Vol. 52. P. 673–751.
125. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms / H. P. Kim, K. H. Son, H.W. Chang et al. *J Pharmacol Sci.* 2004. Vol. 96. P. 229 – 245.
126. Effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism. / A. F. Welton, L. D. Tobias, C. Fiedler-Nagy et al. In: V. Cody, E. Middleton, J. B. Harborne, editors. *Plant flavonoids in biology and medicine*. New York: Alan R. Liss; 1986. P. 231–242.
127. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclooxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives / M. J. Laughton, P. J. Evans, M. A. Moroney et al. *Biochem Pharmacol.* 1991. Vol. 42. P. 1673–1681.
128. Targeting mammalian 5-lipoxygenase by dietary phenolics as an anti-inflammatory mechanism: a systematic review / J. A. Giménez-Bastida, A. González-Sarrías, J. M. Laparra-Llopis et al. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22(15). P. 7937.

129. Reginato F. Z., Da Silva A. R. H., Bauermann L.F. Evaluation of the flavonoides use in the treatment of the inflammation. *Rev. Cuba. Farm.* 2015. Vol. 49. P. 569–582.
130. Aravindaram K., Yang N.-S. Anti-inflammatory plant natural products for cancer therapy. *Planta Med.* 2010. Vol. 76. P. 1103–1117.
131. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal / L. Lucas, A. Russell, R. Keast, et al. *Curr. Pharm. Des.* 2011. Vol. 17. P. 754–768.
132. Potential therapeutic effect of *Allium cepa* L. and quercetin in a murine model of *Blomia tropicalis* induced asthma / T. O. Teixeira, K. M. Campos, A. T. Cerqueira-Lima et al. *DARU J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 23. P. 18.
133. Evaluation of anti-inflammatory and anti-proliferative activity of abutilon indicum l. plant ethanolic leaf extract on lung cancer cell line a549 for system network studies / D.S.V.G.K. Kaladhar, S.K. Swathi, V. Varahalarao et al. *J. Cancer Sci. Ther.* 2014. Vol. 6. P. 188–194.
134. Bose S., Laha B., Banerjee S. Anti-inflammatory activity of isolated allicin from garlic with post-acoustic waves and microwave radiation. *J. Adv. Pharm. Educ. Res.* 2013. Vol. 3. P. 512–515.
135. Szeja W., Gryniewicz G., Rusin A. Isoflavones, their glycosides and glycoconjugates. Synthesis and biological activity. *Curr. Org. Chem.* 2017. Vol. 21. P. 218–235.
136. Biological activities and novel applications of chalcones / C. Díaz-Tielas, M. Reigosa, A. Sánchez-Moreiras et al. *Planta Daninha* 2016. Vol. 34. P. 607–616.
137. Roy A. A review on the alkaloids an important therapeutic compound from plants. *Int. J. Plant Biol.* 2017. Vol. 3. P. 1–9.
138. Plant food supplements with anti-inflammatory properties: A systematic review (II) / C. Di Lorenzo, M. Dell'agli, M. Badea et al. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 53(5). P. 507–516.

139. Plant food supplements with anti-inflammatory properties: A systematic review (I) / M. Dell'agli, C. Di Lorenzo, M. Badea et al. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 53(5). P. 403–413.
140. Magnavacca A., Sangiovanni E., Racagni G., Dell'Agli M. The antiviral and immunomodulatory activities of propolis: An update and future perspectives for respiratory diseases. *Med Res Rev.* 2022. Vol. 42(2). P. 897-945.
141. Przybyłek I., Karpinski T.M. Antibacterial properties of propolis. *Molecules.* 2019. Vol. 24(11). P. 2047.
142. Lawrence, T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009. Vol. 1. P. a001651.
143. Ribes nigrum leaf extract preferentially inhibits IFN-gamma-mediated inflammation in HaCaT keratinocytes / A. Magnavacca, S. Piazza, A. Cammisa et al. *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 3044.
144. Dietary cameroonian plants exhibit anti-inflammatory activity in human gastric epithelial cells / A.P.A. Nwakiban, M. Fumagalli, S. Piazza et al. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 3787.
145. Comparison of two Ginkgo biloba L. extracts on oxidative stress and inflammation markers in human endothelial cells / S. Piazza, B. Pacchetti, M. Fumagalli et al. *Mediat. Inflamm.* 2019. Vol. 61. P. 73893.
146. Baird L., Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2020. Vol. 40. P. e00099-20.
147. Barabutis N., Schally A.V., Siejka A. P53, GHRH, inflammation and cancer. *EBioMedicine.* 2018. Vol. 37. P. 557–562.
148. Sangiovanni E., Dell'Agli M. Special Issue: anti-inflammatory activity of plant polyphenols 2.0. *Biomedicines.* 2022. Vol. 10(1). P. 37.
149. Reyaz H. M., Mubashir H. M. Anti-inflammatory plant polyphenolics and cellular action mechanisms. *Current Bioactive Compounds.* 2020. Vol. 16, Issue 6. P. 809-817.

150. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: Occurrence, dietary intake and pharmacological effects / A. Smeriglio, D. Barreca, E.S. Bellocco et al. *Br. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 174. P. 1244–1262.
151. Jesch E. D., Carr T. P. Food ingredients that inhibit cholesterol absorption. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2017. Vol. 22, P. 67–80.
152. Characterization of ellagitannins, gallotannins, and bound proanthocyanidins from california almond (*Prunus dulcis*) varieties / L. Xie, A.V. Roto, B.W. Bolling et al. *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60. P. 12151–12156.
153. Gupta A., Chaphalkar S.R. Terpenoids from three medicinal plants and their potential anti-inflammatory and immunosuppressive activity on human whole blood and peripheral blood mononuclear cells. *Asian J. Ethnopharmacol. Med. Foods.* 2016. Vol. 2. P. 13–17.
154. The Plant List. URL: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-36373> (Date of access: 29.03.2021).
155. Ильина Т. Лекарственные растения. Большая иллюстрированная энциклопедия. Эксмо, 2011. 286 с.
156. Setty A. R., Sigal A. H. Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 34. P. 773-84.
157. Mohsenzadeh F., Chehregani A., Amiri H. Chemical composition, antibacterial activity and cytotoxicity of essential oils of *Tanacetum parthenium* in different developmental stages. *Pharm. Biol.* 2011. Vol. 49, Iss. 9. P. 920-926. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.556650>
158. Review on feverfew, a valuable medicinal plant / F. Pourianezhad, S. Tahmasebi, V. Abdusi et al. *J HerbMed Pharmacol.* 2016. Vol. 5(2). P. 45-49.
159. Comprehensive assessment of phytochemical potential of *Tanacetum parthenium* (L.): phenolic compounds, antioxidant activity, essential oil and parthenolide / R. Shahhoseini, M. Azizi, J. Asili et al. *Journal of Essential Oil Bearing Plants.* 2019: DOI: 10.1080/0972060X.2019.1632228

160. Advances in chemistry and bioactivity of parthenolide / R.R.A. Freund, P. Gobrecht, D. Fischer et al. *Nat Prod Rep.* 2020. Issue 4. – Режим доступа: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/np/c9np00049f>
161. Wang M., Li Q. Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects. *Nat Prod Res.* 2015. Vol. 29. P. 1092-101.
162. Anti-inflammatory and anti-hyperalgesic effects of sesquiterpene lactones from Magnolia and bear's foot / M.W. Feltenstein, W. Schuhly, J. E. Warnick et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004. Vol. 79. P. 299–302.
163. Parthenolide has limited effects on nuclear factor-kappa beta increases and worsens survival in lipopolysaccharide-challenged C57BL/6J mice / X. Li, X. Cui, Y. Li et al. *Cytokine.* 2006. Vol. 33. P. 299–308.
164. Merfort I. Perspectives on sesquiterpene lactones in inflammation and cancer. *Curr Drug Targets.* 2011. Vol. 12. P. 1560–1573.
165. Sesquiterpenoids in subtribe Centaureinae (Cass.) Dumort (tribe Cardueae, Asteraceae): distribution, C NMR spectral data and biological properties / M. Bruno, S. Bancheva, S. Rosselli et al. *Phytochemistry.* 2013. Vol. 95. P. 19–93.
166. Zhao ZJ, Xiang JY, Liu L, Huang XL, Gan HT. Parthenolide, an inhibitor of the nuclear factor-kB pathway, ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. et al. *Int Immunopharmacol.* 2012. Vol. 12. P. 169–174.
167. Ren Y, Li Y, Lv J, Guo X, Zhang J, Zhou D, et al. Parthenolide regulates oxidative stress-induced mitophagy and suppresses apoptosis through p53 signaling pathway in C2C12 myoblasts. et al. *J Cell Biochem.* 2019. Vol. 120. P. 15695-708.
168. Smolinski A. T., Pestka J. J. Comparative effects of the herbal constituent parthenolide (feverfew) on lipopolysaccharide-induced inflammatory gene expression in murine spleen and liver. *Journal of Inflammation.* 2005. Vol. 2(1). P. 1–8.
169. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities / V. B. Mathema, Y. S. Koh, B. C. Thakuri et al. *Inflammation.* 2012. Vol. 35(2). P. 560–565.

170. Sesquiterpene lactone parthenolide attenuates production of inflammatory mediators by suppressing the toll-like receptor-4-mediated activation of the Akt, mTOR, and NF- κ B pathways / Y. J. Nam, D. H. Lee, M. S. Lee et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2015. Vol. 388(9). P. 921–930.
171. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner / Y. J. Liu, B. Tang, F. C. Wang et al. *Theranostics*. 2020. Vol. 10(12). P. 5225–5241.
172. Jain N.K., Kulkarni S.K. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats. *J Ethnopharmacol*. 1999. Vol. 68. P. 251–259.
173. Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigemino-vascular system by targeting the TRPA1 channel / S. Materazzi, S. Benemei, C. Fusi et al. *Pain*. 2013. Vol. 154. P. 2750–2758.
174. Dey S., Sarkar M., Giri B. Anti-inflammatory and anti-tumor activities of parthenolide: an update. *J. Chem. Bio. Ther.* 2016. Vol. 2. P. 1-6.
175. Ren Y., Yu J., Douglas K. A. Development of anticancer agents from plant-derived sesquiterpene lactones. *Cur. Med. Chem.* 2016. Vol. 23. P. 2397-2420.
176. Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines / A. Wyrebska, J. Szymanski, K. Gach et al. *Mol. Bio. Rep.* 2013. Vol. 40. P. 1655-1663.
177. Parthenolide, an NF-B inhibitor, suppresses tumor growth and enhances response to chemotherapy in gastric cancer. I. Sohma, Y. Fujiwara, Y. Sugita et al. *Can. Gen-Pro.* 2011. Vol. 8. P. 39-47.
178. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor / M. L. Guzman, R. M. Rossi, L. Karnischky et al. *Cells. Blood.* 2005. Vol. 105. P. 4163-4169.
179. Jafari N., Nazeri S., Enferadi S.T. Parthenolide reduces metastasis by inhibition of vimentin expression and induces apoptosis by suppression elongation factor alpha-1 expression. *Phytomedicine*. 2018. Vol. 41. P. 67-73.

180. Yubo Dong, Xuanjin Qian, Jian Li. Sesquiterpene lactones and cancer: new insight into antitumor and anti-inflammatory effects of parthenolide-derived dimethylaminomicheliolide and micheliolide. *Comput Math Methods Med.* 2022. Vol. 18. P. 3744837.
181. Identification of antioxidative ingredients from Feverfew (*Tanacetum parthenium*) extract substantially free of parthenolide and other alpha-unsaturated gamma-lactones / F. Zhang, J. Zhou, Y. Shi et al. *Open J Anal Bioanal Chem.* 2019. Vol. 3(1). P. 076-082.
182. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 30 flowers / G. L. Chen, S.G. Chen, Y. Xiao et al. *Ind. Crops Prod.* 2018. Vol. 111. P. 430-445.
183. Radical scavenging and antioxidant activities of ethanolic and aqueous extract from the leaves of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) and a synthetic compound Parthenolide / S. Prashanth, S. Pooja, K. N. Suchetha et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* 2015. Vol. 4(1). P. 223-227.
184. Inhibition of nitric oxide synthesis in mouse macrophage cells by feverfew supercritical extract /A. Aviram, N. M. Tsoukias, S. J. Melnick et al. *Phytother Res.* 2012. Vol. 26(4). P. 541-545.
185. Radioprotective and antioxidant potential of *Tanacetum parthenium* extract and synthetic parthenolide in Swiss albino mice exposed to electron beam irradiation / Sh. Pooja, P. Shetty, N.S. Kumari et al. *International Journal of Radiation Research.* 2021. Vol.19, No 1. DOI: 10.18869/acadpub.ijrr.19.1.145
186. Abdollahi R. Phytochemical characteristics variation of different populations of *Tanacetum parthenium* cultivated in Shahrekord climatic. *J. Herb. Drugs.* 2016. Vol. 7. P. 215-222.
187. Nasery G.H., Mazandarani M., Rezaee M.B. Ecological factors, ethno pharmacology and essential oil composition of *Tanacetum parthenium* L. in Golestan Province. *Ir. J. Med. Aroma. Plant.* 2008. Vol. 24. P. 126-134.
188. Omidbaigi R., Kabudani M., Tabibzadeh Z. Effect of drying methods on the essential oil content and composition of *Tanacetum parthenium* L. Schultz Bip cv. Zardband. *J. Essent. Oil. Bearing Plant.* 2007. Vol. 10. P. 26-30.

189. Composition, insecticidal activity and other biological activities of *Tanacetum abrotanifolium* Druce. essential oil / K. Polatoglu, O.C. Karakoc, Y.Y. Yucel et al. *Ind. Crops Prod.* 2015. Vol. 71. P. 7-14.
190. Гордей К. Р., Гонтова Т.М. Дослідження складу жирних та органічних кислот трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.). *Фармацевтичний журнал.* 2020. Т. 75. № 5. С. 61-67.
191. Zarubina I. V., Lukk M. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 153, №3. P. 336-339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
192. Hawkins S. G. Antimicrobial activity of cinnamic acid, citric acid, cinnamaldehyde, and levulinic acid against foodborne pathogens. *University of Tennessee Honors Thesis Projects.* 2014. 10 p.
193. Rezaei F., Jamei R., Heidari R. Evaluation of the phytochemical and antioxidant potential of aerial parts of Iranian *Tanacetum parthenium*. *Pharm. Sci.* 2017. Vol. 23, №2. P. 136-142.
194. Ishutina N. A. Antyokyslytelnaia aktyvnost oleynovoi kyslotu u beremennukh s herpes-virusnoi ynfektsyei // *Biulletn VSNTs SO RAMN.* 2013. Vol. 1 (89). S. 25-28.
195. Oleic acid-conjugated silver nanoparticles as efficient antiamebic agent against *Acanthamoeba castellanii* / A. Anwar, S. O. Abdalla, Z. Aslam et al. *Parasitol. Res.* 2019. Vol. 118, № 7. P. 2295-2304.
196. Adamczak A., Ożarowski M., Karpiński T. M. Antibacterial activity of some flavonoids and organic acids widely distributed in plants. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 109-115.
197. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the crude extracts of raw and fermented tomato pomace and their correlations with aglycate-polyphenols / P. Abbasi-Parizad, P. De Nisi, F. Adani et al. *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, № 2. P. 179-185.

198. Design, synthesis and biological activity of novel substituted 3-benzoic acid derivatives as MtDHFR inhibitors / T. Kronenberger, G. M. Ferreira, A. D. Ferreira de Souza et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2020. Vol. 28, № 15. 30 p.
199. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Кириченко І. В. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : мат. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. X. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 333-340.
200. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip (Asteraceae) in mice / J. Cárdenas, V. Reyes-Pérez, M. D. Hernández-Navarro et al. *J Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 200. P. 22-30.
201. Wider B., Pittler M.H., Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Vol. 4. P. CD002286.
202. Alteration of Coagulation Test Results and Vaginal Bleeding Associated With the Use of Feverfew (*Tanacetum parthenium*) / Khalidah A. Alenzia, Fasil H. Alharbia, Fasil M. Tawharia, Ghada S. Fradees. *J Med Cases.* 2021. Vol. 12(1). P. 9-12.
203. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Substantiation of creation of a new anti-inflammatory phytomedicine with a *Tanacetum* (*Tanacetum parthenium* L.) thick extract according to the results of efficiency on the model of arthritis in rats. *Phytopharmacology of kidneys, liver and metabolism: materials International. scientific-practical conf., Kharkiv, May 19-20, 2022.* Kh. : NUPh, 2022. P.93-94.
204. Гордей К. Р. Фармакогностичне вивчення маруни дівочої та розробка лікарських рослинних засобів на її основі : дис. ... докт. філософії 226 «Фармація, промислова фармація».: Харків, 2021. 191 с.
205. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Стандартизація густого ліпофільного екстракту із трави маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти*

- створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет–конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 152–153.
206. СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.0: 2011. – «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» (2011) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. // Видання офіційне. Київ: МОЗ України. 42 с.
207. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 P.
208. Експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / Дроговоз С. М. [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації: за ред. О. В. Стефанова. К. : Авіцена, 2001. С. 292-320.
209. Gado K., Gigler G. Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new antiinflammatory drugs. *Agents Actions*. 1991. Vol. 32, №1/2. P. 119-121.
210. Чайка А. В. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышях / А. В. Чайка и др. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2015. Т. 1 (67), № 1. С. 161–173.
211. Бондаренко Я. С., Кравченко С.В. Посібник до вивчення дисципліни “Статистичний аналіз даних”. Д: Ліра. 2018. 40 с.
212. Кверцетин (Quercetinum) [Електронний ресурс]. – Режим доступу (15.08.2023): <https://compendium.com.ua/info/4601/kvertsetin/>
213. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых промышленных химических веществ*. 1973. № 13. С. 47–51.

214. Serra C. I., Soler C. Animal models of osteoarthritis in small mammals. *Vet. Clin. Exot. Anim.* 2019. Vol. 22. P. 211–221.
215. Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2018. Vol. 40 (3). P.193-200.
216. Міщенко О.Я., Котвіцька А.А. Фармакологічна ефективність емульсії анальбену на моделі ад'ювантного артрити у щурів. *Вісник фармації.* 2001. №3. С.124–125.
217. Клінічні лабораторні методи дослідження: навч. посіб. / І. А. Зупанець, В.Ф. Москаленко, С. В. Місюрьова [та ін.]. 2001. Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 178 с.
218. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. 2000. Минск: Беларусь. Т.1. 495 с.
219. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat / N. Gerwin, A. M. Bendele, S. Glasson et al. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, Suppl 3. S24-34.
220. Anti-arthritic activity of ethanol extract of *Fagopyrum cymosum* with adjuvant-induced arthritis in rats / S. Lingling, W. Pingtao, G. Junhao et al. *Pharmaceutical Biology.* 2013. Vol. 51 (6). P. 783-789.
221. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
222. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : МОЗ України, 2009. 27 с.
223. Яковлєва Л. В., Оболенцева Г. В., Брюзгінова Л. П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. С. 321–333.

224. Андреева А. И., Шарова С. А. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке. *Фармакология и токсикология*. 1978. № 4. С. 428–432.
225. Botting R. M., Botting J. H. Pathogenesis and mechanisms of inflammation and pain. An Overview. *Clin Drug Invest*. 2000. Vol. 19, Suppl. 2. P.1-7.
226. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: from cytokines to central sensitization / С. Yanting, F. Danping, Y. Yiqing. *Mediators Inflamm*. 2020. Vol. 2020. 11 p.
227. Фармакология в помощь студенту, провизору, врачу: учебник-справочник / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь, Е.Г. Щокина и др. 2-е изд., перераб. И доп. Х.: Титул. 2018. 640 с.
228. Waterhouse R. N. Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Mol. Imaging. Biol*. 2003. Vol. 5(6). P. 376-89.
229. Pugh W. J., Sambo K. Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *J Pharm Pharmacol*. 1988. № 40. P. 743–745.
230. Засіб з протизапальною дією: пат. 140385 України. / Гонтова Т.М., Гордєй К.Р., Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Калько К.О., Котов А.Г. № u 2019 07427 ; заявл. 04.07.2019 ; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4.
231. Anti-inflammatory and neuromodulatory effects induced by Tanacetum parthenium water extract: results from in silico, in vitro and ex vivo studies / L. Recinella, A. Chiavaroli, V. di Giacomo et al. *Molecules*. 2020. Vol. 23. P. 14–22.
232. Anti-inflammatory effects of dicaffeoylquinic acids from Pex kudingcha on lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages and potential mechanisms / W. Peng, M. Xie, G. Chen et al. *Food and Chemical Toxicology*. 2019. Vol.126. P. 332–342.
233. Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (Tanacetum parthenium). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (3). 167–175.

234. Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of forsythiae fructus on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics / A. Yuan, L. Gong, L. Luo et al. *Biomed Pharmacother.* 2017. Vol. 95. P. 929-37.
235. Anti-inflammatory effects of different elution fractions of Er-Miao-San on acute inflammation induced by carrageenan in rat paw tissue / D. Xing, D. Meihuizi, Z. Wei et al. *Med Sci Monit.* 2019. Vol. 25. P. 7958-7965.
236. Ghazala A., Arham S. *Urginea indica* attenuated rheumatoid arthritis and inflammatory paw edema in diverse animal models of acute and chronic inflammation. *Journal of Ethnopharmacology.* 2019. Vol.238. P. 111864.
237. Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of *Urtica urens* / L. Marrassini, C. Acevedo, J. Miño et al. *Phytother. Res.* 2010. Vol. 24. P.1807–1812.
238. Evidence for activation of the tissue kallikrein-kinin system in nociceptive transmission and inflammatory responses of mice using a specific enzyme inhibitor / J.A. Emim, C. Souccar, M.S. Castro et al. *Br J Pharmacol.* 2000. Vol. 130(5). P.1099–1107.
239. Damas J., Remacle-Volon G. Kinins and oedema induced by different carrageenans. *J Pharmacol.* 1982. Vol. 13(2). P. 225-39.
240. Oh-Ishi S. Biological regulation by the kallikrein-kinin system: a study with a kininogen-deficient rat strain. [Article in Japanese]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1993. Vol. 101(4) . P. 209-18.
241. Methanol extract of *Cola nitida* ameliorates inflammation and nociception in experimental animals / L.D. Adedayo, A.O. Ojo, F.O. Awobajo et al. *Neurobiol Pain.* 2019. Vol. 21. P. 5:100027.
242. Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses / M.F. Broering, R. Nunes, R. Faveri. et al. *J Ethnopharmacol.* 2019. Vol. 5(242). P. 112041.
243. Locally injected ivabradine inhibits carrageenan-induced pain and inflammatory responses via hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN)

- channels / S. Miyake, H. Higuchi, Y. Honda-Wakasugi et al. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14(5). P. e0217209.
244. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko, K. Hordiei. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>
245. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.
246. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальна активність екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі зимозанового набряку у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27-28 жовт. 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 238-239.
247. Radu A.-F., Bungau S. G. Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells*. 2021. Vol. 10. P. 2857.
248. Yen-Ju Lin, Martina Anzaghe, Stefan Schülke. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020. Vol. 9. P. 880.
249. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Calabresi, F. Petrelli, A.F. Bonifacio et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2018. Vol. 36. P.175-184.
250. Immunologic markers of systemic inflammation in rheumatoid arthritis / S. H. Ziyadullaev, E. N. Tashkenbaeva, V. V. Kireev et al. *The Bulletin of emergency medicine*. 2020. Vol. 13(5). P. 102-111.
251. Diagnosticheskaya znachimost' serologicheskikh markerov revmatoidnogo artrita. A.L. Maslyanskij, S.V. Lapin, A.V. Mazing i dr. *Nauch-prakt revmatol*. 2012. Vol. 54(5). P. 20–24.

252. Schett G., Dayer J-M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. Vol. 12(1). P. 14-24.
253. Racional'noe ispol'zovanie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. Klinicheskie rekomendacii / A. E. Karateev, E. L. Nasonov, V.T. Ivashkin et al. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018. Vol. 56. P. 1-29.
254. Nasonov E. L. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scientific-practical. rheumatol.* 2010. Vol. 2. P. 71-82.
255. Margarida Saraiva, Paulo Vieira, Anne O'Garra. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020. Vol. 217 (1). P. e20190418.
256. Neumann C., Scheffold A., Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *In Seminars in immunology.* 2019. Vol. 44. P. 101-344.
257. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure / H. Wei, B. Li, A. Sun, F. Guo et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019. Vol. 1172. P. 79-96.
258. Plasma indicators of the expression of mediators of the acute phase reaction in the initial stages of adaptation to the antiorthostatic position / O.N. Larina, A. M. Becker, L .G. Repenkova et al. *Cytokines and inflammation.* 2011. Vol. 10, No. 1. pp. 3-5.
259. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 2017. Vol. 46(2). P. 183-196.
260. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміном: методичні рекомендації / Укл.: С.Б. Попов, С.К. Шебеко, К.О. Зупанець та ін. Х.: Вид-во НФаУ, 2007. 24 с.
261. Smolinski A. T., Pestka J. J. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb(1) (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food Chem Toxicol.* 2003. Vol. 41(10). P. 1381-90.
262. Schett G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology.* 2017. Vol. 27(2). P. 193-197.

263. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.12>
264. Study of certain mechanisms of anti-inflammatory effect of *Tanacetum parthenium* extract on adjuvant arthritis model in rats / Oksana Mishchenko, Inna Kyrychenko, Olena Koshova. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 367-375.
265. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmas*: мат. наук.-практ. internet-конф. з між-нар. участю, м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р. / редкол. : Л. В. Галій та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132-133.
266. Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю. Протизапальна активність новоствореного екстракту маруни дівочої на експериментальній моделі артриту у щурів. *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 01 жовтня 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 284-285.
267. Zou S.R. Five balances in the management of rheumatoid arthritis. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017. Vol. 5. P.10-21.
268. Diagnostic significance of serological markers of rheumatoid arthritis / A.L. Maslyansky, S.V. Lapin, A.V. Mazing et al. *Scientific-practical rheumatol*. 2012. V. 54(5). P. 20–24.
269. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Дослідження впливу екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на стан суглобів щурів з модельованим ад'ювантним артритом. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 1. С. 68-77.
270. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Дослідження шлункової секреції в щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з

- вінбороном. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 3 (49). С. 34-40.
271. Гладких Ф. В., Чиж М. О., Белочкіна І. В. Вивчення гастропротективної активності кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі гастропатії, індукованої ацетилсаліциловою кислотою у щурів. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: матер. Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 року. Х. : НФаУ, 2021. С.72-74.
272. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Вивчення гострої токсичності густого екстракту пижми дівочої та його впливу на стан секреторної функції шлунка. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (4), 273–280.
273. Rice A., Smith B. H., F. M. Blyth. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016. Vol. 157, Issue 4. P. 791-796.
274. Матюха Л. Ф. Больовий синдром, його вплив на організм і підходи до ефективного знеболення у практиці сімейного лікаря. *Український медичний часопис*. 2015. № 4 (108) –VII/VIII. С. 32-35.
275. Rational use of NSAIDs – a balance of efficacy and safety (literature review) / Zhuravleva M. V. et al. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016. N. 6 (part 4). P. 687-696.
276. Chichasova N. V. The problem of evaluating the effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern rheumatology*. 2016. Vol. 2. P. 83-88.
277. Sostres C., Lanas Á. Appropriate prescription, adherence and safety of Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med. Clin*. 2016. Vol. 146. P. 267–272.
278. Balaji T., Subramanian M., Gnanasundaram V. Nimesulide induced histopathological changes in the vas deferens of mice. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013. Vol. 7(10). P. 2116–2118.
279. All about pain pharmacology: what pain physicians should know / K.H. Kim, H.J. Seo, S. Abdi, Huh B. et al. *Korean J Pain*. 2020. Vol. 33(2). P.108–120.

280. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013. Vol. 16(5). P. 821–847.
281. Medicinal plants with anti-inflammatory activities / F. Maione, R. Russo, H. Khan et al. *Nat. Prod. Res.* 2015. Vol. 30.P.1343–1352.
282. Aghmiuni A. A., Khiavi A. A. Medicinal plants to calm and treat psoriasis disease. Aromatic and medicinal plants. *Back to Nature.* 2017. 28 p. <http://dx.doi.org/10.5772/67062>
283. Anti-inflammatory activity sesquiterpene lactones and related compounds / I. Hall, K. Lee, C. Starnes, Sumida Y. et al. // *J Pharm Sci.* 1979. Vol. 68. P.537–42.
284. Inhibitory effect of herbal remedies on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted Epstein-Barr virus early antigen activation / G. J. Kapadia, M.A. Azuine, H. Tokuda et al. *Pharmacol Res.* 2002. Vol. 45(3). P. 213–220.
285. Microtubule-interfering activity of parthenolide / A. Miglietta, F. Bozzo, L. Gabriel et al. *Chem Biol Interact.* 2004. Vol.149. P. 165–73.
286. Ross J. J., Arnason J.T., Birnboim H.C. Low concentrations of the feverfew component parthenolide inhibit in vitro growth of tumor lines in a cytostatic fashion. *Planta Med.* 1999. Vol. 65. P. 126–129.
287. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / P. Gabriele, I. Natasha, C. Mariapaola et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Vol. 8416763.
288. Miao M., Xiang L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Adv Pharmacol.* 2020. Vol. 87. P. 71-88.
289. Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba L.*) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 Cells / X.H. Gao, S.D. Zhang, L.T. Wang et al. *Molecules.* 2020. Vol. 25(6). P. 1385.
290. Xu J.G., Hu Q.P., Liu Y. Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *J Agric Food Chem.* 2012. Vol. 60(46). P.11625-30.

291. Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives / A. Tajner-Czopek, M. Gertchen, E. Rytel et al. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9(5). P. 412.
292. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders / A. B. Enogieru, W. Haylett, D. C. Hiss et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2018. Vol. 27. P. 6241017.
293. Screening and analyzing the potential bioactive components from reduning injection, using macrophage cell extraction and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry / Y. Li, P. Wang, W. Xiao et al. *Am J Chin Med*. 2013. Vol. 41(1). P. 221-9.
294. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / S. J. Hwang, Y. Kim, Y. Park et al. *Inflam. Res*. 2014. Vol. 63. P. 81–90.
295. Yun N., Kang J., Lee S. Protective effects of chlorogenic acids against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *J. Nutrit. Biochem*. 2012. Vol. 23. P.1249–1255.
296. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 / S. Safiri, A.A. Kolahi, D. Hoy et al. *Ann. Rheum. Dis*. 2019). Vol. 78. P. 1463–1471.
297. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review / K. Almutairi, J. Nossent, D. Preen et al. *Rheumatol Int*. 2021. Vol. 41(5). P. 863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
298. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2023–2038.
299. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.I. Catrina, C.I. Svensson, V. Malmstrom et al. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13. P. 79-86.
300. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017. Vol. 46(2). P. 183-196.

301. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen, R.B.M. Landewé, J.W.J. Bijlsma et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 685–699.
302. Hajja G., Bahlouli A. Medicinal plants in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis. *MOJ Bioequiv Availab.* 2018. Vol. 5(1). P. 60-64.

Додатки

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko, K. Hordiei. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>
2. Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium*). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (3). 167–175. <https://doi.org/10.33250/16.03.167> <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/170/169>
3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Дослідження впливу екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на стан суглобів щурів з модельованим ад'ювантним артритом. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 1. С. 68-77. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13040>
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/13040/12215>
4. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.12>
5. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Вивчення гострої токсичності густого екстракту пижми дівочої та його впливу на стан секреторної функції шлунка. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (4), 273–280. <https://doi.org/10.33250/16.04.273> <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/184/181>
6. Study of certain mechanisms of anti-inflammatory effect of *Tanacetum parthenium* extract on adjuvant arthritis model in rats / Oksana Mishchenko, Inna Kyrychenko, Olena Koshova. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 367-375.

https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A040_Mishchenko.pdf

7. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.
8. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Кириченко І. В. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації*: мат. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 333-340.
9. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р. / редкол. : Л. В. Галій та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132-133.
10. Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю. Протизапальна активність новоствореного екстракту маруни дівочої на експериментальній моделі артриту у щурів. *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії*: мат. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 01 жовтня 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 284-285.
11. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальна активність екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі зимозанового набряку у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної*

фармації: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27-28 жовт. 2022 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2022., С. 238-239.

12. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Substantiation of creation of a new anti-inflammatory phytomedicine with a Tanacetum (*Tanacetum parthenium* L.) thick extract according to the results of efficiency on the model of arthritis in rats. *Phytopharmacology of kidneys, liver and metabolism: materials International. scientific-practical conf.*, Kharkiv, May 19-20, 2022. Kh. : NUPh, 2022. P. 93-94.
13. Kyrychenko I. V., Mishchenko O. Ya. Efficacy of Tanacetum extract (*Tanacetum parthenium* L.) on the adjuvant arthritis model in rats. *Хімія природних сполук*: мат. VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р. Т. : Вид-во ТНМУ, 2022. С. 88-89.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:


1. Науково-практична internet-конференція (Харків, 22-23 жовтня, 2019, форма участі – публікація тез).
2. Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю (м. Харків, 20-21 жовтня, 2021, форма участі – публікація тез).
3. Науково-практична on-line конференція з міжнародною участю (м. Харків, 01 жовтня, 2021, форма участі – публікація тез).
4. Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю (м. Харків, 27-28 жовтня, 2022, форма участі – публікація тез).
5. International scientific-practical conference (Kharkiv, May 19-20, 2022, форма участі – публікація тез).
6. VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Тернопіль, 27-28 жовтня, 2022, форма участі – публікація тез).

Додаток Б
Акти впровадження



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету,
професор

 Олександр ГУДАР'ЯН
« 05 » січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Протизапальні властивості густого (водно-спиртового) екстракту трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) (ГЕМД) та ефективність на моделі ад'ювантного артриту.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Кириченко Інна Володимирівна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв. 04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.
 2. Mischenko O., Kyrychenko I., Gontova T., Kalko K., Hordiei K. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99.
 3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету з « 05 » січня 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Розширено уявлення про протизапальні властивості ГЕМД та ефективність на моделі ад'ювантного артриту і обґрунтовано доцільність проведення його подальших досліджень з метою створення нового протизапального засобу для підвищення ефективності лікування пацієнтів з запальними захворюваннями опорно-рухового апарату.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету, протокол № 5 від « 05 » січня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри загальної та клінічної
фармації Дніпровського державного
медичного університету,
д. фарм. н., професор



Олена ПОДПЛЕТНЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
Полтавського державного
медичного університету
професор Валентин ДВОРНИК

«*12*» *січня* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Протизапальні властивості густого (водно-спиртового) екстракту трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) (ГЕМД) та ефективність на моделі ад'ювантного артриту.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Кириченко Інна Володимирівна.
 - 3. Джерела інформації:**
 1. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.
 2. Mischenko O., Kurychenko I., Gontova T., Kalko K., Hordiei K. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99.
 3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112.
 - 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету з «*12*» *січня* 2023 р.
 - 5. Результат впровадження:** Розширено уявлення про протизапальні властивості ГЕМД та ефективність на моделі ад'ювантного артриту і обґрунтовано доцільність проведення його подальших досліджень з метою створення нового протизапального засобу для підвищення ефективності лікування пацієнтів з запальними захворюваннями опорно-рухового апарату.
 - 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету загальної та клінічної фармації № *12* від «*12*» *січня* 2023 р.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кафедри фармакології,
клінічної фармакології та фармації
Полтавського державного медичного університету,
д. мед. н., доц

ЛІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
зачальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

Руслан ЛУЦЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені

І. Я. Горбачевського МОЗ України
професор І. М. Кліщ

«31» січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. **Назва пропозиції для впровадження:** Протизапальні властивості густого (водно-спиртового) екстракту трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) (ГЕМД) та ефективність на моделі ад'ювантного артриту.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Кириченко Інна Володимирівна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4, 6 с.
 2. Mischenko O., Kyrychenko I., Gontova T., Kalko K., Hordiei K. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99.
 3. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з «31» січня 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Розширено уявлення про протизапальні властивості ГЕМД та ефективність на моделі ад'ювантного артриту і обґрунтовано доцільність проведення його подальших досліджень з метою створення нового протизапального засобу для підвищення ефективності лікування пацієнтів з запальними захворюваннями опорно-рухового апарату.
6. **Завваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету, протокол № 1 від «31» січня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної фармації
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

О. Є. Самогальська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор Ігор ВАКАЛЮК

«27» січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Протизапальні властивості густого (водно-спиртового) екстракту трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) (ГЕМД) та ефективність на моделі ад'ювантного артриту.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Кириченко Інна Володимирівна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Калько К. О., Котов А. Г. Засіб з протизапальною дією на основі рослинної сировини: пат. 140385 України: МКП (2020.01) А61К 36/882 (2006.01), А61Р 29/00; А61Р 29/00; заяв.04.07.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. №4. 6 с.
 - 2) Mischenko O., Kyrychenko I., Gontova T., Kalko K., Hordiei K. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. 5 (39), 91–99.
 - 3) Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 3. С. 103-112.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету з весняного семестру 2023 р.
5. **Результат впровадження:** Розширено уявлення про протизапальні властивості ГЕМД та ефективність на моделі ад'ювантного артриту і обґрунтовано доцільність проведення його подальших досліджень з метою створення нового протизапального засобу для підвищення ефективності лікування пацієнтів з запальними захворюваннями опорно-рухового апарату.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету № 7 від «26» січня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармацевтичного управління,
технології ліків та фармакогнозії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д. фарм. н., професор



Андрій ГРИЦИК