

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Богатирьова Олена Олегівна

УДК: 615.281.8:615.453.2:582.929.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне дослідження протизапальних властивостей сухих
екстрактів лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.)**

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

_____ О. О. Богатирьова

Наукова керівниця Набока Ольга Іванівна, доктор біологічних наук,
професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Богатирьова О.О. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.). – 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, 2025.

Дисертаційна робота присвячена експериментальним дослідженням щодо визначення протизапальних властивостей та науковому обґрунтуванню застосування оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) української селекції у складі протизапальної терапії.

Узагальнено та проаналізовано дані наукових інформаційних джерел щодо сучасного стану застосування та побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Обґрунтовано актуальність розроблення альтернативних оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) на основі рослинних субстанцій, зокрема лікарської рослинної сировини (ЛРС) трави лаванди вузьколистої, для використання у комплексній терапії запальних захворювань, які за ефективністю не поступались би синтетичним і були безпечні та придатні до тривалого застосування. На основі проведення аналізу джерел наукової літератури визначено доцільність використання сировини лаванди вузьколистої для розроблення оригінальних лікарських препаратів (ЛП), враховуючи її потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію, зокрема протизапальну, антибактеріальну, анальгетичну, спазмолітичну, антиоксидантну, гепатопротекторну, імуностимулювальну тощо.

У результаті маркетингового аналізу асортименту зареєстрованих в Україні та наявних на ринку ЛЗ, дієтичних добавок (ДД) та фіточаїв на основі

сировини лаванди визначено обмеженість пропозицій виробників, а також переважання за чисельністю засобів, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, заспокійливих засобів та засобів для нормалізації сну. Встановлено, що за складом переважна більшість засобів для внутрішнього застосування містить екстракт квіток лаванди, а засоби для зовнішнього застосування – ефірну олію лаванди. Визначено, що серед товарів аптечного асортименту засоби на основі сировини лаванди представлені у формі ЛЗ (5 найменувань), ДД (7 найменувань) та фіточаїв (3 найменування), що виробляються 6 закордонними та 9 вітчизняними виробниками.

Отже, з метою насичення вітчизняного фармацевтичного сектора доступними фітозасобами широкого спектру на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом д.фарм.н., професора Георгіянц В.А. аспірантом Гуріною В.О. одержані оригінальні сухі екстракти лаванди вузьколистої трави, що містять біологічно активні речовини (БАР): терпеноїди (ліналоол, лінілілацетат та сліди 1,8-цинеолу), флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин) та гідроксикоричні кислоти (розмаринова, хлорогенова), сумарний вміст фенольних речовин становить 2,02-2,60 мг/г, флавоноїдів – 1,46-3,17 мг/г, та потенційно володіють антимікробною, протизапальною, анальгетичною, гепатопротекторною дією, тобто є засобами, перспективними при запальних захворюваннях різного генезу. Об'єктами дослідження стали експериментальні тест-зразки: №1 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною; №2 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом); №3 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом).

На підставі даних експериментальних досліджень з вивчення гострої токсичності тест-зразків лаванди за внутрішньошлункового уведення білим мишам було зроблено висновки, що одноразове уведення водного та двох екстрактів трави лаванди вузьколистої, отриманих екстракцією 40 та 70%

етанолом у дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності, змін фізіологічного стану тварин, маси їх тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволило віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Дослідженнями антимікробної активності встановлено, що тест-зразки №2 і 3, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом) у концентрації 1 мг/мл, володіють антимікробними властивостями щодо широкого спектра збудників інфекцій (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*). Дослідження впливу тест-зразків екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл на здатність мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) до формування біоплівки продемонстрували, що найвища інгібіторна активність щодо біоплівкоутворення виявлена у разі дії тест-зразка, отриманого екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом), яка склала відповідно до *S. aureus* – 57,8 %, *P. aeruginosa* – 66,7 %. Встановлений широкий спектр антимікробної дії для досліджуваних фітоекстрактів лаванди в умовах застосування діапазону концентрацій 10-60 мкг/мл. Найкращий спектр антимікробної дії та найвища активність відповідає екстрактам лаванди вузьколистої, отриманим екстракцією 40 і 70 % етанолом, встановлено залежність ефекту від концентрації. Проведені дослідження обґрунтовують доцільність поглибленого фармакологічного вивчення сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, а також активності індивідуальних БАР, що входять до їх складу, для уточнення їх ролі та можливої оптимізації екстракції. Прояв екстрактами антимікробної активності є перспективним як додаткова ланка у мультифакторній протидії симптомам неврологічного дефіциту.

Результати проведених досліджень свідчать, що на моделі карагенін-індукованого запалення антиексудативна активність (АЕА) (52%, $p < 0,05$ і 35%, $p < 0,05$) тест-зразків №2 і 3 імовірно пов'язана з більшою концентрацією ліналоолу, ліналілацетату, лавандулолу і камфори – речовин, що екстрагуються етанолом та блокують синтез лейкотрієнів і гістаміну саме на

початковій стадії розвитку набряку. На моделі зимозан-індукованого запалення серед трьох досліджуваних тест-зразків найбільш виразну і стабільну АЕА продемонстрували сухі екстракти трави лаванди вузьколистої, отримані екстракцією водно-етанольними розчинами (40 і 70 % етанолом) у дозах 150 і 50 мг/кг (тест-зразки №2 і 3) на рівні 61%, $p < 0,05$ і 71%, $p < 0,05$ відповідно. Їхня ефективність була статистично значущо вищою порівняно з кверцетином.

Результати експериментів узгоджуються з попередніми дослідженнями щодо протимікробних властивостей сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, отриманих екстракцією водно-етанольними розчинами (40 і 70 % етанолом), що посилює експериментальну доказову базу їх терапевтичної цінності при лікуванні запальних станів.

На підставі отриманих результатів можна зробити певні припущення про імуномодулювальні властивості екстрактів лаванди. Зменшення набряку під впливом досліджуваних екстрактів свідчить про пригнічення надмірної запальної реакції, що є одним із проявів імуномодулювального ефекту. Водний екстракт може послаблювати активацію запальної відповіді через антиоксидантні властивості, що зменшує оксидативний стрес у тканинах. Екстракти лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70% етанолом), завдяки високій концентрації ефірних олій (ліналоолу та ліналілацетату), можуть впливати на регуляцію вироблення як прозапальних, так і протизапальних цитокінів (інтерлейкіну- 1β , TNF- α , інтерлейкіну-10) та модулювати активність TLR-рецепторів, що важливо для регуляції макрофагальної активності й гальмування запальної реакції. АЕА, особливо у тест-зразків №2 і 3, свідчить про потенційну здатність модулювати судинну проникність, яка залежить від активності імунних клітин, таких як макрофаги й нейтрофіли. Ураховуючи зазначене вище, імовірно досліджувані тест-зразки можуть виявляти імуномодулювальний ефект, оскільки в літературі є дані щодо впливу БАР, які входять до складу лаванди вузьколистої, на інтерлейкіни- 1β , TNF- α , інтерлейкін-10 і активність TLR-рецепторів, що є

важливим для регуляції макрофагальної активності й гальмування запальної реакції. Ця гіпотеза потребувала подальшого дослідження.

На основі експериментальних досліджень протизапальної дії екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на тлі субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном було встановлено, що уведення флогогену спричиняє розвиток локального набряку, який супроводжується активацією імунної відповіді, підвищенням рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зміною активності антиоксидантних ферментів. У щурів з групи контрольної патології запалення проявлялося значним збільшенням набряку лапи, активною реакцією нейтрофілів, посиленням процесів ПОЛ та зниженням активності каталази, що вказувало на пошкодження клітин і розвиток оксидативного стресу. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів досягали максимальних значень на першу добу на тлі уведення карагеніну, а надалі поступово знижувалися, що, імовірно, було пов'язано із виснаженням функціональної активності цих клітин або з природною регресією запального процесу.

За застосування референс-препарату диклофенаку натрію виразність запальної реакції значно зменшувалася, що проявлялося меншою інтенсивністю набряку та пригніченням активації нейтрофілів у порівнянні з групою контрольної патології. Досліджувані тест-зразки екстрактів лаванди мали різний ступінь протизапальної активності, що залежав від методу екстракції. Водний екстракт (тест-зразок №1) продемонстрував помірний ефект, проявляючи здатність до зменшення запального набряку та достатній вплив на фагоцитарну активність нейтрофілів. Екстракт, отриманий 70% етанолом (тест-зразок №3), виявив більш виражений протизапальний ефект, хоча у певні періоди експерименту його дія була менш стабільною. Найбільш збалансований імуномодулювальний та протизапальний ефект спостерігався за застосування екстракта, отриманого 40% етанолом (тест-зразок №2), який ефективно знижував набряк, регулював фагоцитарну активність нейтрофілів та сприяв зменшенню оксидативного стресу. Отримані дані підтверджують

важливість вибору методу екстракції для отримання біоактивних властивостей ЛРС, очікуваних фармакологічних властивостей та уникнення небажаної побічної дії. Таким чином, результати дослідження демонструють перспективність екстрактів лаванди вузьколистої як потенційного засобу для корекції запальних процесів.

За спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних щурів, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном встановлено виражену мембраностабілізуючу активність екстрактів-лідерів лаванди. Найбільш виразну мембраностабілізуючу активність встановлено у тест-зразка №2 (63%, $p<0,05$) і №3 (58%, $p<0,05$), які за ефективністю перевершували дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p<0,05$) відповідно, а тест-зразок №2 – α -токоферолу на 17% ($p<0,05$). На тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію та за виразністю не поступаються кверцетину.

На підставі отриманих результатів експериментальних досліджень, вивчено анальгетичні властивості екстрактів-лідерів лаванди, що дало змогу рекомендувати як перспективну сполуку тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг. Зіставляючи ефективність експериментальних тест-зразків лаванди можна констатувати, що в тесті «оцтовокислі корчі» тест-зразок №2 вірогідно зменшує кількість судом у мишей, індукованих оцтовою кислотою. Рівень знеболювальної активності тест-зразків №1 і 3 співставлений з дією анальгіну, тест-зразок №2 перевищує активність анальгіну в дозі 50 мг/кг.

На моделі тетрахлорметанового гепатиту підтверджена гепатопротекторна дія тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг та встановлені вірогідні переваги за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси перед кверцетином ($p<0,05$) і силібором ($p<0,05$). З'ясовано, що тривалий вплив тетрахлорметану на структурно-функціональний стан внутрішніх органів статевозрілих щурів, викликає достовірні відносно групи інтактного контролю зміни структурно-функціонального стану печінки: розвиток цитолізу (АлАТ, $p<0,05$), холестази

(ЛФ, холестерол, загальний білірубін, $p < 0,05$), порушення балансу ПОЛ/АОС (ТБК-Р, каталаза, ВГ, $p < 0,05$), інтоксикацію організму тварин (сечовина, СМ, $p < 0,05$). Застосування тест-зразків №2 і 3 зменшувало органотоксичність тетрахлорметану, що відбилося достовірними змінами біохімічних маркерів: пригніченням процесів цитолізу ($p < 0,05$), холестази ($p < 0,05$), інтоксикації ($p < 0,05$), відновленням балансу ПОЛ/АОС, інгібіцією ПОЛ ($p < 0,05$) та відновленням АОС ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про виразну гепатопротекторну дію тест-зразків №2 і 3.

Морфологічними дослідженнями підтверджено, що за хронічного (45 діб) уведення піддослідним щурам тетрахлорметану розвивається жирова дистрофія, збільшується вміст лімфоцитів у синусоїдальних капілярах, гепатолізис, коагуляційний некроз гепатоцитів. Застосування експериментальних тест-зразків лаванди коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та сприяє відновленню гепатоцитів. Тест-зразки №2 і 3 за виразністю зниження кількості осередків гепатолізису, некрозу та жирової дистрофії перевершували кверцетин.

За тривалого (90 діб) внутрішньошлункового уведення тест-зразки лаванди у дозі 100 мг/кг не викликали загибелі щурів, не чинили токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликали достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливали на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем.

Таким чином, сукупність отриманих експериментальних даних, як у цьому дослідженні, так і в працях інших авторів, підтверджує протизапальний потенціал сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої. Результати роботи впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України та Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ) НФаУ.

Ключові слова: трава лаванди вузьколистої, сухі екстракти, експериментальні дослідження, фармакологічна дія, протизапальні властивості.

Список публікацій здобувача

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. / O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka, N. Filimonova, S. Dzhoraieva, O. Mykhailenko, V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (Skopus). (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Гуріна В.О. – виготовлення експериментальних зразків; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження; Філімонова Н. І. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Джораєва С. К. – участь в обговоренні одержаних даних; Михайленко О. О. – виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні одержаних даних; Георгіянц В. А. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.151> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).

3. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Мечниковського Інституту*. 2024. № 4. С. 23-28.

DOI: 10.5281/zenodo.14274801 (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

4. Богатирьова О. О., Набока О. І., Волкова А. В. Аналіз ринку товарів

аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2024. Т. 10, № 4. С. 72-80. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.337> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Волкова А. В. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

5. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*lavandula angustifolia* Mill.) *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 109-121. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.170> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

6. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Prospects for the creation of new medicines based on *Lavandula Angustifolia* /*Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології: збірник публікацій I Міжнародної науково-практичної online конференції, присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 березня 2024 р.)*. – Х. : НФаУ, 2024. – С. 446-448.

7. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of antimicrobial activity of *Lavandula Angustifolia* extracts using in vitro conditions /*Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: IV науково-практична міжнародна дистанційна конференція (28 березня 2024 р., м. Харків)*. – Харків: НФаУ, 2024. – С. 11-12.

8. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of the influence of extracts of common Lavender (*Lavandula angustifolia*) on the ability to destroy biofilms and prevent the formation of biofilms of microbial cultures in vitro /*Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine: Materials of*

Scientific and Practical International Distance Conference (22 March 2024, Kharkov). – Electron. data. – Kharkiv: National University of Pharmacy, 2024. – P. 13-14.

9. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Study of the acute toxicity profile of *Lavandula Angustifolia* extracts / *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 255-256.

10. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Mechanism of microorganisms biofilm formation and their role in infection processes / *Народження, розвиток та становлення науки про ДНК: збірник матеріалів IV освітньо-просвітницького online-семінару, присвяченому 71-й річниці відкриття молекули ДНК* (м. Харків, 7 травня 2024 р.). – Харків : НФаУ, 2024. – С. 48-50.

11. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Koshova O.Yu. Study of acute toxicity of narrow-leaved lavender herb dry extracts following intraperitoneal administration in mice / *Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів / Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines* : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю (21 листоп. 2024 р., м. Харків) – Харків : НФаУ, 2024. – С. 9-10.

12. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Порівняльне вивчення антимікробної активності екстрактів лаванди вузьколистої відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro* «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 22-23.

13. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах *in vitro*

«Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

14. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Determination of anti-exudative activity of original extracts of narrow-leaved lavender *lavandula angustifolia* in the zymosan edema model in rats / *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 14 листопада 2024 р. Х. : НФаУ, 2024, С. 38.

15. Naboka O.I., Bogatyrova O.O. Study on the safety of narrow-leaved lavender extracts in rats during long-term administration / *Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень* : збірник матеріалів I наук.-практ. конф., 03–04 грудня 2024 р., м. Вінниця, ВНМУ. – Вінниця : Твори, 2024. – С. 145-146.

16. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Kotvitska A.A., Volkova A.V. Analysis of the range of medicinal products containing lavender on the ukrainian market «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024. – С. 278.

17. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медикобіологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.)* / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

ANNOTATION

Bogatyreva O. O. Experimental study of anti-inflammatory properties of dry extracts of narrow-leaved lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.). – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 “Pharmacy, industrial pharmacy” – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation is devoted to experimental studies on the determination of anti-inflammatory properties and scientific justification of the use of original dry extracts of Ukrainian-bred narrow-leaved lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) as part of anti-inflammatory therapy.

The data from scientific information sources on the current state of use and side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are summarized and analyzed. The relevance of developing alternative original medicinal products based on plant substances, in particular medicinal plant raw materials (MPRM) of the herb Lavender narrow-leaved, for use in the complex therapy of inflammatory diseases, which would be no less effective than synthetic ones and would be safe and suitable for long-term use, is substantiated. Based on the analysis of scientific literature sources, the feasibility of using lavender narrow-leaved raw materials for the development of original medicinal products was determined, taking into account its powerful multifaceted pharmacotherapeutic effect, in particular anti-inflammatory, antibacterial, analgesic, antispasmodic, antioxidant, hepatoprotective, immunostimulating, etc.

As a result of a marketing analysis of the range of medicines, dietary supplements (DS) and herbal teas based on lavender raw materials registered in Ukraine and available on the market, the limited offers of manufacturers were identified, as well as the predominance in number of products used for coughs and colds, sedatives and sleep normalization products. It was established that most products for internal use contain lavender flower extract, and products for external

use - lavender essential oil. It was determined that among the products of the pharmacy assortment, products based on lavender raw materials are presented in the form of drugs (5 items), DS (7 items) and herbal teas (3 items), which are produced by 6 foreign and 9 domestic manufacturers.

So, in order to fill the domestic pharmaceutical sector with accessible broad-spectrum phytopreparations at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Pharmacy (NUPh) under the leadership of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Georgyants V.A. and postgraduate student Gurina V.O., original dry extracts of narrow-leaved lavender grass containing biologically active substances (BAS): terpenoids (linalool, linalyl acetate and traces of 1,8-cineole), flavonoids (hyperoside, isoquercitrin) and hydroxycinnamic acids (rosmarinic, chlorogenic) were obtained. The total content of phenolic substances is 2.02-2.60 mg/g, flavonoids - 1.46-3.17 mg/g, and potentially have antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, hepatoprotective effects, i.e. they are promising agents for inflammatory diseases of various genesis. The objects of the study were experimental test samples: No. 1 - dry extract of lavender herb obtained by extraction with purified water; No. 2 - dry extract of lavender herb obtained by extraction with a water-ethanol solution (40% ethanol); No. 3 - dry extract of lavender herb obtained by extraction with a water-ethanol solution (70% ethanol).

Based on the data of experimental studies on the acute toxicity of test samples of lavender narrow-leaved after intragastric administration to white mice, it was concluded that a single administration of aqueous and two extracts of narrow-leaved lavender herb obtained by extraction with aqueous-ethanol solutions (40 and 70% ethanol) at a dose of 5000 mg/kg does not lead to lethality and any noticeable changes in the physiological state of animals, their body weight and the relative weight of internal organs, which allowed us to classify the studied test samples as class V of practically non-toxic substances. ($LD_{50} > 5000$ mg/kg).

Studies of antimicrobial activity have shown that test samples No. 2 and 3, obtained by extraction with a water-ethanol solution (40 and 70% ethanol) at a concentration of 1 mg/ml, have antimicrobial properties against a wide range of

infectious agents (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*). Studies of the effect of test samples of lavender extracts at a concentration of 1 mg/ml on the ability of microorganisms (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) to form biofilms demonstrated that the highest inhibitory activity against biofilm formation was found in the case of the test sample obtained by extraction with a water-ethanol solution (40% ethanol), which was 57.8% for *S. aureus* and 66.7% for *P. aeruginosa*. A wide spectrum of antimicrobial activity was established for the studied lavender phytoextracts under conditions of application in the concentration range of 10-60 µg/ml. The best spectrum of antimicrobial action and the highest activity correspond to extracts of narrow-leaved lavender obtained by extraction with 40 and 70% ethanol, the dependence of the effect on concentration. The conducted studies substantiate the feasibility of in-depth pharmacological study of dry extracts of lavender narrow-leaved herb, as well as the activity of individual BAS included in their composition, to clarify their role and possible optimization of extraction. The manifestation of antimicrobial activity by extracts is promising as an additional link in the multifactorial counteraction to symptoms of neurological deficit.

The results of the conducted studies indicate that in the carrageenan-induced inflammation model, the moderate effectiveness (52%, $p < 0.05$ and 35%, $p < 0.05$) of test samples No. 2 and 3 is probably associated with a higher concentration of linalool, linalyl acetate, lavandulol and camphor - substances that are extracted with ethanol and block the synthesis of leukotrienes and histamine at the initial stage of edema development. In the zymosan-induced inflammation model, among the three studied test samples, the most pronounced and stable AEA was demonstrated by dry extracts of lavender herb obtained by extraction with water-ethanol solutions (40 and 70% ethanol) in doses of 150 and 50 mg/kg (test samples No. 2 and 3) at the level of 61%, $p < 0.05$ and 71%, $p < 0.05$, respectively. Their efficacy was statistically significantly higher than that of quercetin. The experimental results are consistent with previous studies on the antimicrobial properties of dry extracts of lavender herb obtained by extraction with aqueous-

ethanol solutions (40 and 70% ethanol), which strengthens the experimental evidence base of their therapeutic value in the treatment of inflammatory conditions.

Based on the results obtained, certain assumptions can be made about the immunomodulatory properties of lavender extracts. The reduction of edema under the influence of the studied extracts indicates the suppression of excessive inflammatory reaction, which is one of the manifestations of the immunomodulatory effect. The aqueous extract can weaken the activation of the inflammatory response due to its antioxidant properties, which reduces oxidative stress in tissues. Lavender extracts obtained by extraction with a water-ethanol solution (40 and 70% ethanol), due to the high concentration of essential oils (linalool and linalyl acetate), can affect the regulation of the production of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (interleukin-1 β , TNF- α , interleukin-10) and modulate the activity of TLR receptors, which is important for the regulation of macrophage activity and inhibition of the inflammatory reaction. AEA, especially in test samples No. 2 and 3, indicates a potential ability to modulate vascular permeability, which depends on the activity of immune cells, such as macrophages and neutrophils. Considering the above, it is likely that the studied test samples may exhibit an immunomodulatory effect, since there is data in the literature on the effect of BAS, which are part of *Lavandula angustifolia*, on interleukin-1 β , TNF- α , interleukin-10 and TLR receptor activity, which is important for the regulation of macrophage activity and inhibition of the inflammatory response. This hypothesis required further investigation.

Based on experimental studies of the anti-inflammatory effect of the leading extracts of lavender herb against the background of subchronic local inflammation induced by carrageenan, it was found that the introduction of phlogogen causes the development of local edema, which is accompanied by activation of the immune response, an increase in the level of lipid peroxidation products (LPO) and a change in the activity of antioxidant enzymes. In rats from the control pathology group, inflammation was manifested by a significant increase in paw edema, an

active neutrophil reaction, increased LPO processes and a decrease in catalase activity, which indicated cell damage and the development of oxidative stress. The indicators of phagocytic activity of neutrophils reached maximum values on the first day against the background of carrageenan administration, and then gradually decreased, which was probably associated with the depletion of the functional activity of these cells or with the natural regression of the inflammatory process.

When using the reference drug diclofenac sodium, the severity of the inflammatory reaction was significantly reduced, which was manifested by a lower intensity of edema and inhibition of neutrophil activation compared to the control pathology group. The studied test samples of lavender extracts had different degrees of anti-inflammatory activity, which depended on the extraction method. The aqueous extract (test sample No. 1) demonstrated a moderate effect, showing the ability to reduce inflammatory edema and a sufficient effect on the phagocytic activity of neutrophils. The extract obtained with 70% ethanol (test sample No. 3) showed a more pronounced anti-inflammatory effect, although in certain periods of the experiment its effect was less stable. The most balanced immunomodulatory and anti-inflammatory effect was observed with the use of the extract obtained with 40% ethanol (test sample No. 2), which effectively reduced edema, regulated the phagocytic activity of neutrophils and contributed to the reduction of oxidative stress. The obtained data confirm the importance of choosing the extraction method for obtaining the bioactive properties of MPRM, the expected pharmacological properties and avoiding undesirable side effects. Thus, the results of the study demonstrate the prospects of extracts of narrow-leaved lavender as a potential tool for the correction of inflammatory processes.

In spontaneous hemolysis of erythrocytes, both in intact rats and against the background of acute hepatitis induced by carbon tetrachloride, a pronounced membrane-stabilizing activity of the leading lavender extracts was established. The most pronounced membrane-stabilizing activity was established in test sample No. 2 (63%, $p < 0.05$) and No. 3 (58%, $p < 0.05$), which in terms of efficiency exceeded the action of the reference preparation quercetin by 19% and 14% ($p < 0.05$), respectively, and test sample No. 2 - α -tocopherol by 17% ($p < 0.05$). Against the

background of a disturbance in the osmotic environment of erythrocytes, the studied lavender test samples exhibit a membrane-stabilizing effect and are not inferior to quercetin in terms of the expressiveness of the effect.

Based on the obtained results of experimental studies, the analgesic properties of the leading lavender extracts were studied, which made it possible to recommend test sample No. 2 as a promising compound at a dose of 150 mg/kg. Comparing the effectiveness of experimental lavender test samples, it can be stated that in the “acetic acid convulsions” test, test sample No. 2 (150 mg/kg, *per os*) significantly reduces the number of convulsions in mice induced by acetic acid. The level of analgesic activity of test samples No. 1 and 3 is compared with the action of analgin, test sample No. 2 exceeds the activity of analgin at a dose of 50 mg/kg.

In the model of carbon tetrachloride hepatitis, the hepatoprotective effect of test sample No. 2 at a dose of 150 mg/kg was confirmed and significant advantages were established in terms of the expressiveness of the effect on metabolic, cytolytic and redox processes over quercetin ($p < 0.05$) and silibor ($p < 0.05$). It was found that the long-term effect of carbon tetrachloride on the structural and functional state of the internal organs of sexually mature rats causes significant changes in the structural and functional state of the liver compared to the intact control group: the development of cytolysis (ALT, $p < 0.05$), cholestasis (alkaline phosphatase, cholesterol, total bilirubin, $p < 0.05$), disruption of the LPO/AOC balance (TBK reactants, catalase, reduced glutathione, $p < 0.05$), intoxication of the animal body (urea, mean molecules, $p < 0.05$). The use of test samples No. 2 and 3 reduced the organotoxicity of carbon tetrachloride, which was reflected in significant changes in biochemical markers: inhibition of cytolysis processes ($p < 0.05$), cholestasis ($p < 0.05$), intoxication ($p < 0.05$), restoration of the LPO/AOC balance, inhibition of LPO ($p < 0.05$) and restoration of AOC ($p < 0.05$). The obtained data indicate a pronounced hepatoprotective effect of test samples No. 2 and 3.

Morphological studies have confirmed that chronic (45 days) administration of carbon tetrachloride to experimental rats leads to fatty dystrophy, increased lymphocyte

content in sinusoidal capillaries, hepatolysis, and coagulation necrosis of hepatocytes. The use of experimental test samples of narrow-leaved lavender extracts corrects the hepatotoxic effect of carbon tetrachloride and promotes the restoration of hepatocytes. Test samples No. 2 and 3 were superior to quercetin in terms of the severity of the decrease in the number of foci of hepatolysis, necrosis, and fatty dystrophy.

With prolonged (90 days) intragastric administration, test samples of narrow-leaved lavender at a dose of 100 mg/kg do not cause death in rats, do not have a toxic effect on the general condition, behaviour and dynamics of body weight, do not cause significant differences in laboratory urine and blood test results, and practically do not affect the functional state of the urinary and hepatobiliary systems of rats.

Thus, the totality of the experimental data obtained, both in this study and in the works of other authors, confirms the anti-inflammatory potential of dry extracts of lavender narrow-leaved herb. The results of the work have been implemented in the research and educational work of a number of pharmaceutical departments of higher education institutions of Ukraine and the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy.

Keywords: lavender herb, dry extracts, experimental studies, pharmacological action, anti-inflammatory properties.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ У СКЛАДІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
1.1 Досягнення і проблеми застосування НПЗЗ та місце диклофенаку.....	34
1.2 Сучасні уявлення про побічні ефекти НПЗЗ	38
1.3 Перспективи застосування сировини лаванди вузьколистості української селекції сучасною медициною	49
1.4 Аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні	54
Висновки до розділу 1	64
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	67
2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень.....	67
2.2 Об'єкти дослідження.....	69
2.3 Матеріали та методи дослідження.....	70
Висновки до розділу 2	87
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ ТРАВИ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ.....	88
3.1 Дослідження LD ₅₀ тест-зразків трави лаванди вузьколистості за внутрішньошлункового уведення статевозрілим мишам	88
Висновки до розділу 3	93
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ	95
4.1 Експериментальне порівняльне дослідження хімічного складу та антимікробного потенціалу сухих екстрактів трави лаванди вузьколистості	95
4.2 Дослідження протизапальних властивостей тест-зразків сухих	

екстрактів трави лаванди вузьколистої	104
4.2.1 Експериментальне вивчення антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном	104
4.2.2 Експериментальне вивчення антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого зимозаном	109
4.3 Дослідження мембраностабілізуючої активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої	116
4.3.1 Визначення впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз у інтактних щурів	116
4.3.2 Визначення впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз еритроцитів на тлі гострого гепатиту у щурів, індукованого тетрахлорметаном	117
4.3.3 Дослідження впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на осмотичну резистентність еритроцитів статевозрілих щурів	119
4.4 Дослідження анальгетичної активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої	121
Висновки до розділу 4	123
РОЗДІЛ 5 ПОГЛИБЛЕНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ-ЛІДЕРІВ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ НА МОДЕЛЯХ ЗАПАЛЕННЯ	127
РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ	127
5.1 Дослідження протизапальної дії екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном	127
5.1.1 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку розвитку запалення лапи щурів, індукованого карагеніном	127
5.1.2 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку концентрації лейкоцитів у периферичній крові щурів на моделі	

субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном .	130
5.1.3 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку показників ПОЛ/АОС у сироватці крові щурів на моделі субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном .	132
5.1.4 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на фагоцитарну активність нейтрофілів у периферичній крові щурів за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном .	135
5.2 Дослідження гепатопротекторної активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої	138
5.2.1 Дослідження впливу екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на метаболічний профіль у щурів з індукованим хронічним тетрахлорметановим гепатитом	139
5.2.2 Патоморфологічне дослідження впливу екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на стан печінки щурів за хронічного уведення тетрахлорметану	147
5.3 Дослідження хронічної токсичності сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої: вплив на функціональний стан та лабораторні показники щурів	159
Висновки до розділу 5	166
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	169
ВИСНОВКИ	205
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	210
ДОДАТКИ	235

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

LD ₅₀	– середня летальна доза;
АГ	– артеріальна гіпертензія;
АЕА	– антиексудативна активність;
АлАТ	– аланінамінотрансфераза;
АОС	– антиоксидантна система;
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза;
АТ	– артеріальний тиск;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВГ	– відновлений глутатіон;
ВЕТШХ	– високоефективна тонкошарова хроматографія;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДД	– дієтична добавка;
ДСТУ	– Державний стандарт України;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ЄФ	– Європейська фармакопея;
ЖК	– жовчні кислоти;
ЗБ	– загальний білок;
ІПП	– інгібітори протонної помпи;
КАТ	– каталаза у гомогенаті печінки;
Kred/ox	– коефіцієнт red/ox-балансу;
КП	– кольоровий показник;
КУО	– колонієутворювальні одиниці;
ЛЗ	– лікарські засоби;
ЛП	– лікарські препарати;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарські форми;

ЛФ	– лужна фосфатаза;
МІК	– мінімальна інгібіторна концентрація;
МКП	– масовий коефіцієнт печінки;
ННІПФ	– Навчально-науковий інститут прикладної фармації;
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні препарати;
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет;
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів;
СН	– серцева недостатність;
ССС	– серцево-судинна система;
СС	– ерцево-судинний;
ТБК-Р	– ТБК-реактанти;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
ХЖ	– холестерол у жовчі;
ХС	– холестерол у сироватці крові;
ЦНС	– центральна нервова система;
ЦОГ	– циклооксигеназа;
FI	– фагоцитарний індекс;
FU	– фагоцитарне число;
IFI	– інтегральний фагоцитарний індекс;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ШК	– шлунково-кишковий;
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації;
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів;
ШСЖ	– швидкість секреції жовчі.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Фармакологічна регуляція запального процесу відноситься до найбільш важливих і складних проблем фармакології [1]. Запалення є головним патогенетичним компонентом великої кількості захворювань різної етіології. Незважаючи на те, що воно є захисною реакцією організму, у багатьох випадках необхідна його адекватна фармакологічна корекція [2]. З цією метою застосовують досить широкий арсенал протизапальних ЛЗ, зокрема НПЗЗ. Завдяки унікальному поєднанню фармакологічних ефектів (протизапального, знеболювального, жарознижувального та антитромботичного) НПЗЗ застосовуються практично в усіх галузях клінічної медицини [3]. Однак, за використання НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найбільш поширеними з яких є пошкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4]. Саме тому група НПЗЗ залишається у фокусі уваги науковців [5-8].

Враховуючи мультисимптомність запальних захворювань, зокрема їх хронічний перебіг, обґрунтованою є актуальність розроблення безпечних оригінальних лікарських препаратів (ЛП) комплексної дії на основі багатокомпонентних екстрактів з ЛРС [9-12]. Перспективною ЛРС з прогнозованими протизапальними властивостями є трава лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) З наукових джерел відомо про широке терапевтичне використання *Lavandula angustifolia* Mill. як альтернативної медицини, ефективною для широкого спектру захворювань [13]. Проте, на сьогодні дані щодо хімічного складу трави лаванди дуже обмежені, вона не використовується у промисловості та відноситься до відходів. Тому наразі цей напрям досліджень є перспективним [14-16]. З метою насичення вітчизняного фармацевтичного сектора доступними фітозасобами широкого спектру дії науковцями НФаУ (аспірантом Гуріною В.О. під керівництвом д.фарм.н., професора Георгіянц В.А.) одержано сухі екстракти трави лаванди вузьколистої, що містять БАР: терпеноїди (ліналоол, лінілілацетат та сліди 1,8-цинеолу), флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин) та

гідроксикоричні кислоти (розмаринова, хлорогенова), сумарний вміст фенольних речовин становить 2,02-2,60 мг/г, флавоноїдів – 1,46-3,17 мг/г, та потенційно володіють антимікробною, протизапальною, анальгетичною, гепатопротекторною дією, тобто є засобами, перспективними при запальних захворюваннях різного генезу [17]. Метою дисертаційної роботи стало проведення експериментального дослідження з порівняльного вивчення протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої для обґрунтування їх застосування у клінічній практиці у якості антимікробних, протизапальних, анальгетичних та гепатопротекторних засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), у яких автор є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – експериментальне вивчення протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, встановлення їх порівняльної ефективності на різних за патогенезом моделях запалення, визначення токсикологічного профілю.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану застосування нестероїдних протизапальних засобів та їх побічних ефектів, місця диклофенаку, та перспективи застосування сировини трави лаванди вузьколистої у фармації й медицині. Провести аналіз асортименту зареєстрованих в Україні та наявних на фармацевтичному ринку лікарських засобів, дієтичних добавок та фіточаїв на основі сировини лаванди;

2. Провести визначення гострої токсичності сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої;

3. Дослідити антимікробні властивості сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої та їх впливу на плівкоутворення мікробних культур;
4. Провести скрінінгове дослідження протизапальної активності сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на моделях гострого ексудативного запалення та визначити умовно-ефективні дози;
5. Вивчити мембраностабілізуючу активність екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на моделі спонтанного гемолізу у щурів;
6. Дослідити анальгетичну дію екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої в тесті «оцтовокислі корчі»;
7. Визначити вплив екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на фагоцитарну активність нейтрофілів, концентрацію лейкоцитів, динаміку показників ПОЛ/АОС у периферичній крові щурів на моделі субхронічного локального запалення у щурів, індукованого карагеніном;
8. Провести поглиблене вивчення ефективності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на моделі хронічного тетрахлорметанового гепатиту у щурів та оцінити морфологічні зміни при їх застосуванні за даними патоморфологічного дослідження;
9. З'ясувати токсикологічний профіль тест-зразків лаванди у хронічному експерименті.

Об'єкти дослідження: обґрунтування доцільності застосування оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої у комплексній терапії запальних захворювань різної етіології.

Предмет дослідження: фармакологічні властивості (антимікробна, протизапальна, мембраностабілізуюча, анальгетична), безпека та комплексна терапевтична дія на моделях субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном і хронічного тетрахлорметанового гепатиту у щурів оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичний, аналітичний, логічний, порівняння та

системного аналізу, узагальнення даних (використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar), маркетингового аналізу, загальноприйняті мікробіологічні, фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, морфологічні, статистичні методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик досліджуваних оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з використанням сучасних методів досліджень проведено всебічне експериментальне дослідження протизапальних властивостей трьох оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої українського походження, встановлено їх умовно-терапевтичну дозу за протизапальною дією; досліджено антимікробну, мембраностабілізуювальну, анальгетичну та гепатопротекторну дію; проведено поглиблене порівняльне вивчення ефективності екстрактів-лідерів лаванди на різних моделях запалення у щурів та обґрунтовано доцільність їх використання у комплексній терапії запальних захворювань різного генезу.

Вперше з'ясовано, що тест-зразки лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом) у концентрації 1 мг/мл, володіють антимікробними властивостями щодо широкого спектру збудників інфекцій (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*). Дослідження впливу тест-зразків лаванди у концентрації 1 мг/мл на здатність мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) до формування біоплівок продемонстрували, що найвища інгібіторна активність біоплівкоутворення виявлена за дії тест-зразка лаванди, отриманого екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом), яка склала відповідно до *S. aureus* – 57,8 %, *P. aeruginosa* – 66,7 %. Встановлений широкий спектр антимікробної дії для досліджуваних фітоекстрактів лаванди в умовах застосування діапазону концентрацій 10-60 мкг/мл. Найкращий спектр

антимікробної дії та найвища активність відповідає екстрактам лаванди вузьколистої, отриманим екстракцією 40 і 70 % етанолом, встановлено залежність ефекту від концентрації.

На моделі гострого запалення, індукованого карагеніном, вперше отримано наукові дані, що найефективнішу і стабільну АЕА продемонстрували тест-зразки №1 у дозі 100 мг/кг (50%, $p<0,05$) і №2 у дозі 150 мг/кг (52%, $p<0,05$). Також з'ясовано, що на моделі гострого асептичного запалення, індукованого зимозаном, екстракти лаванди виявили значну АЕА, хоча прямий дозозалежний ефект відсутній. Серед трьох досліджуваних тест-зразків найефективнішими є екстракти лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом) у дозах 150 і 50 мг/кг, які продемонстрували АЕА на рівні 61%, $p<0,05$ і 71%, $p<0,05$ відповідно. Їхня ефективність була достовірно вищою порівняно з дією референс-препарату кверцетину.

Вперше на основі експериментальних досліджень протизапальної дії екстрактів-лідерів трави лаванди на тлі субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном встановлено, що досліджувані тест-зразки лаванди мали різний ступінь протизапальної активності, що залежав від методу екстракції. Найбільш збалансований імуномодулювальний та протизапальний ефект спостерігався за застосування екстракта, отриманого 40% етанолом (тест-зразок №2), який ефективно знижував набряк, регулював фагоцитарну активність нейтрофілів та сприяв зменшенню оксидативного стресу. Отримані дані підтверджують важливість вибору методу екстракції для отримання біоактивних властивостей ЛРС, очікуваних фармакологічних властивостей та уникнення небажаної побічної дії.

За спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних щурів, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном розширено уявлення про виразну мембраностабілізуювальну активність у тест-зразка №2 (63%, $p<0,05$) і №3 (58%, $p<0,05$), які за ефективністю перевершували дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p<0,05$) відповідно, а тест-зразок №2 –

α -токоферолу на 17% ($p < 0,05$). На тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію та за її виразністю не поступаються кверцетину.

В тесті «оцтовокислі корчі» вперше з'ясовано, що рівень знеболювальної активності тест-зразків №1 і 3 співставлений з дією анальгіну (43,0%, $p < 0,05$ і 43,6%, $p < 0,05$) відповідно, тест-зразок №2 перевершує (51,6%, $p < 0,05$) дію анальгіну (45,0%, $p < 0,05$) у дозі 50 мг/кг.

На моделі тетрахлорметанового гепатиту підтверджена гепатопротекторна активність тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг та встановлені вірогідні переваги за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси перед кверцетином і силібором ($p < 0,05$). Морфологічними дослідженнями підтверджено, що на тлі хронічного гепатиту у щурів застосування експериментальних тест-зразків лаванди коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та сприяє відновленню гепатоцитів. Тест-зразки №2 і 3 за виразністю зниження кількості осередків гепатолілізу, некрозу та жирової дистрофії перевершували кверцетин.

Вперше розширено уявлення про токсикологічний профіль екстрактів лаванди в гострому і хронічному (90 днів) експерименті. Встановлено, що одноразове уведення водного та двох екстрактів трави лаванди вузьколистої, отриманих екстракцією водно-етанольними розчинами (40 та 70% етанолом) у дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності, змін фізіологічного стану мишей, маси їх тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволило віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). За тривалого (90 діб) внутрішньошлункового уведення тест-зразки лаванди у дозі 100 мг/кг не викликали загибелі щурів, не чинили токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликали достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі й крові, практично не впливали на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем.

Отримано нові дані про перспективність української сировини лаванди вузьколистої як потенційного засобу для корекції запальних процесів та обрано оптимальну технологію одержання екстрактів з антимікробними, протизапальними, мембраностабілізуючими, анальгетичними та гепатопротекторними властивостями.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені у дисертаційному дослідженні положення, мають теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані в освітньому процесі як основа для розширення відомостей про сучасні протизапальні властивості фітоекстрактів трави лаванди вузьколистої, шляхом упровадження отриманих відомостей у науковий процес відповідних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти, практичній діяльності закладів охорони здоров'я щодо розширення показів до медичного застосування засобів на основі трави лаванди вузьколистої та науково-дослідній діяльності з метою проведення подальших поглиблених наукових досліджень протизапальних ефектів сухих екстрактів трави лаванди.

Окремі фрагменти роботи впроваджено у освітній та науковий процес кафедр: фармацевтичної хімії НФаУ (протокол №5 від 27.11.2024 р.); медико-фармацевтичних дисциплін та БПР фармацевтів Донецького Національного медичного університету, кафедри фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії (протокол №7 від 11.02.2025 р.) та ННПФ НФаУ (протокол №2 від 12.12.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачка особисто провела аналіз та узагальнення даних літератури джерел з етіопатогенетичних аспектів запальних захворювань, сучасних тенденцій їх фармакотерапії, а також маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо присутності препаратів та дієтичних продуктів зазначеного напрямку дії на основі рослинної сировини лаванди. Здобувачкою разом з науковою керівницею визначено мету роботи та обґрунтовано загальний дизайн досліджень.

Проведено планування експерименту, виконано усі дослідження з обґрунтування застосування сухих екстрактів трави лаванди в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

У комплексних дослідженнях, проведених особисто автором та колективом співавторів публікацій, проведено комплекс маркетингових, фармакологічних, біохімічних, токсикологічних, мікробіологічних, морфологічних досліджень; систематизовано, проаналізовано і статистично оброблено результати випробувань.

Мікробіологічні дослідження виконано на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (м. Харків) за консультативної допомоги проф. Н. І. Філімонової і проф. С. К. Джораєвої. Морфологічні дослідження проведено на базі ННПФ НФаУ за методичної та консультативної допомоги к.біол.н. Ю. Б. Лар'яновської. Дисертант вдячна усім науковцям за співпрацю, методичну і консультативну допомогу, та висловлює подяку підприємству «Здоров'я народу» (Україна) за можливість напрацювання та стандартизації експериментальних тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистий. У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. І. Набокою, А. В. Волковою, В. А. Георгіянц, Н. І. Філімоновою, С. К. Джораєвою, В. О. Гуріною, О. О. Михайленко здобувачкою виконано дизайн та підготовку до проведення експериментальних досліджень, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку. Дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких міжнародних науково-практичних конференціях: I Міжнародна науково-практична online конференція, присвячена 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (Харків, 2024); IV науково-практична міжнародна дистанційна конференція «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у

діагностиці хвороб людини та тварин» (Харків, 2024); Scientific and Practical International Distance Conference «Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine» (Kharkiv, 2024); XXX міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2024); IV освітньо-просвітницький online-семінар, присвячений 71-й річниці відкриття молекули ДНК «Народження, розвиток та становлення науки про ДНК» (Харків, 2024); I Internet-конференція з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» (Харків, 2024); II науково-практична дистанційна конференція «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» (Харків, 2024); VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2024); I науково-практична конференція «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень» (Вінниця, 2024); XI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», (Харків, 2024); III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, присвячена 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (Харків, 2024).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 40 таблицями, 20 рисунками. Бібліографія містить 211 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ У СКЛАДІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Досягнення і проблеми застосування НПЗЗ та місце диклофенаку

Проблема фармакологічної корекції запалення залишається актуальною і до кінця не вирішеною у сучасній медицині. Це пов'язано з великою розповсюдженістю та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення і не завжди достатньою ефективністю та безпекою ЛЗ, які застосовуються в терапії запальних захворювань [18-19].

Навколо вивчення новітніх патогенетичних ланок запального процесу та шляхів його корекції сфокусовані дослідження світової наукової спільноти [20]. Протизапальні ЛЗ з різним механізмом дії виявляють вплив на окремі патофізіологічні та біохімічні ланки запалення або на декілька одночасно [21-22]. Препаратами першого ряду для фармакологічної корекції запальних процесів традиційно є НПЗЗ. Це пояснюється унікальним сполучанням їх фармакологічних особливостей, що дозволяє вважати НПЗЗ одними із найважливіших симптоматичних і патогенетичних ЛЗ [23]. Вони є препаратами першого ряду для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, а також застосовуються у комплексній терапії невралгій, інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів, простатитів, аднекситів, циститів тощо [24-26]. Ці препарати приймає кожний сьомий пацієнт, який страждає на ревматологічні захворювання, і кожний п'ятий з іншими патологічними станами, які асоціюються з болем, запаленням і лихоманкою. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щодня понад тридцять мільйонів людей у світі застосовують НПЗЗ [27].

Таким чином, на сьогодні НПЗЗ залишаються одними з найбільш

важливих і затребуваних симптоматичних ЛЗ при лікуванні більшості захворювань [28-29]. Основними показаннями для їх призначення є запальні процеси, гострий та хронічний біль, лихоманка, профілактика тромбозів. Ця група препаратів є унікальною, оскільки вона поєднує протизапальні, анальгетичні, жарознижувальні й антитромботичні властивості, що дозволяє впливати на характерні симптоми. Жодна інша відома група ЛЗ не має такого поєднання позитивних впливів. Через це НПЗЗ широко застосовуються як у ревматології, так і в кардіології, неврології, онкології тощо [30-31]. До класу НПЗЗ входить близько 20 ЛП, які залежно від хімічної будови розподіляються на кілька груп: похідні саліцилової, індолової, пропіонової, еноліокової кислоти тощо. Зазначена класифікація не дозволяє передбачити клінічну ефективність або токсичність того чи іншого НПЗЗ [32]. Механізмом, який визначає ефективність і токсичність НПЗЗ, є пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) – фермента, який регулює біотрансформацію арахідонової кислоти у простагландини, простациклін і тромбоксан [33-34]. ЦОГ-1 (одна з двох основних форм ЦОГ) постійно наявна у більшості тканин, належить до конститутивних ферментів, регулює фізіологічні ефекти простагландинів. ЦОГ-2 в нормі у більшості тканин відсутня, її рівень підвищується на тлі розвитку запалення. Пригнічення активності ЦОГ-2 являє собою механізм протизапальної та анальгетичної активності НПЗП, а пригнічення ЦОГ-1 – причину розвитку побічних реакцій [35]. Нові факти про роль ЦОГ-залежного синтезу простагландинів у нормі та патології дозволили переглянути думку про те, що ЦОГ-1 є фізіологічним, а ЦОГ-2 – патологічним ферментом. ЦОГ-1 бере участь у модуляції передачі нервового імпульсу у центральній нервовій системі (ЦНС), агрегації тромбоцитів, захисті слизової оболонки ШКТ, розширенні судин нирок. ЦОГ-2 бере участь у передачі нервового імпульсу до ЦНС, активації терморегуляторного центру, вазодилатації (діє на ендотелій судин), спричиняє антиагрегантний вплив. До його функції входить регуляція проліферації клітин під час відновлення тканин, запалення або неопластичного процесу в ШКТ, дія на нирки: регуляція водно-

електролітного балансу й артеріального тиску (АТ) [36]. Встановлена фізіологічна роль ЦОГ-2 залежного синтезу простагландинів у репарації виразок ШКТ, адаптивній цитопротекції клітин ШКТ до токсичних речовин, стресу, регуляції овуляції, функції нирок, репарації переломів кісток, синтезі простагландинів ендотеліальними клітинами судинної стінки (табл. 1.1) [1, 37]. Таким чином, розподіл ЦОГ на фізіологічну й патологічну є некоректним: обидва ферменти беруть участь у фізіологічних і патологічних процесах. Під час лікування запальних процесів будь-якої етіології вважається доцільним використовувати так звані збалансовані інгібітори ЦОГ.

Таблиця 1.1

Загальна характеристика НПЗЗ

Препарат	T _{max} , годин	T _{1/2} , годин	Добова доза, мг	Тривалість дії, години	Максимальна добова доза, мг
Ацетилсаліцилова кислота	1-2	2,5	500-1000	4-6	3000
Диклофенак	2	1-2	50-100	8-12	150
Ібупрофен	0,5-1,5	2-2,5	200-400	6-8	2400
Індометацин	1-2	4,5	25-100	6-12	200
Кетопрофен	0,5-2	1,5	50-100	6-12	200
Кеторолак	0,5-1	3,5	10-30	4-6	90
Лорноксикам	2	4	8-16	12	16
Мелоксикам	5-6	20	7,5-15	24	15
Напрксен	1-2	15	250-1000	12	1250
Німесулід	1-3	2,5	100-200	12	400
Піроксикам	2-4	53	10-20	24	20
Целекоксиб	2-5	4-15	100-400	12-24	400

Додаткові механізми протизапальної й анальгетичної дії НПЗЗ, які не пов'язані з інгібіцією активності ЦОГ, включають пригнічення функції нейтрофілів, взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіцію фактора транскрипції NF- κ B (регулятора синтезу прозапальних медіаторів), центральні антиноцицептивні та опіоїдоподібні ефекти, регуляцію апоптозу клітин. НПЗЗ умовно розподіляють на короткотривалі ($T_{1/2} < 6$ год) і довготривалі ($T_{1/2} > 6$ год). Чіткого зв'язку між $T_{1/2}$ НПЗЗ у плазмі та клінічною ефективністю за їх тривалого застосування не встановлено. Короткотривалі ЛП накопичуються і деякий час перебувають у зоні запалення (наприклад, у порожнині суглоба). Основні представники групи НПЗЗ та їх фармакологічні властивості надано у табл. 1.1 [1]. З табл. 1.1 видно, що диклофенак, що накопичується у синовіальній оболонці й циркулює більше 12 годин, має переваги перед короткотривалими ЛП.

Для клінічної практики також має велике значення розподіл НПЗЗ залежно від селективності щодо ЦОГ-2 на селективні й неселективні. Серед селективних деякі автори виділяють підгрупу високоселективних ЛП, так звані коксиби (табл. 1.2) [1].

Таблиця 1.2

Класифікація НПЗЗ залежно від селективності щодо ЦОГ-2

Група препаратів	Назва препаратів
Неселективні інгібітори ЦОГ-2	АСК, диклофенак, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, напроксен, піроксикам
Селективні інгібітори ЦОГ-2	Коксиби (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб $\times$, еторикоксиб, лумірококсиб $\times$) Інші (мелоксикам, німесулід, етодолак)
Селективні інгібітори ЦОГ-1	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти

Примітка. $\times$ – не зареєстровані в Україні.

До ЛП з найбільш вираженою протизапальною дією належать диклофенак натрію, фенілбутазон, індометацин, напроксен, ацетилсаліцилова кислота [38]. Групу ЛП з переважним анальгетичним (надпротизапальним) ефектом становлять: неацетильовані саліцилати, фенамати, ібупрофен, кетопрофен, тіапрофенова кислота, диклофенак калію, темоксикам. Між іншим протизапальний ефект диклофенаку калію має більше значення, ніж короткотривала анальгетична дія ЛП з коротким періодом напіввиведення [39].

Однією з основних причин руйнування хряща є процес запалення у суглобі – синовіт. Системна дія НПЗЗ обумовлена прийомом *per os*, призначенням ректальних свічок і використанням ін'єкцій. Немає переконливих даних, що ректальні свічки мають переваги у швидкості настання або вираженості лікувальної дії перед прийомом НПЗЗ *per os*. Їх доцільно використовувати для зменшення ризику розвитку диспепсії, викликаной контактним подразнювальним ефектом НПЗЗ. Сучасні ЛФ НПЗЗ для прийому *per os* завдяки високій біодоступності мають настільки ж виражений анальгетичний ефект, як і ін'єкційні [39]. Мазі з НПЗЗ вірогідно перевершують за своєю дією плацебо, відносно рідко викликають місцеві й системні небажані ефекти, добре переносяться хворими, на практиці локальне призначення НПЗЗ використовують як метод допоміжної терапії. Ефективність системного призначення НПЗЗ є більш значною, ніж використання парацетамолу [35].

1.2 Сучасні уявлення про побічні ефекти НПЗЗ

Поряд із позитивними ефектами НПЗЗ, коротко та/або довгострокові системні побічні ефекти цієї фармакологічної групи ЛП обмежують їхнє застосування у ряді випадків [4, 32, 36]. Як зазначалось вище, НПЗП мають виражену токсичну дію на органи і системи, що пов'язано з пригніченням синтезу простагландинів. Прийом НПЗЗ може призводити до НПЗЗ-

гастропатії, загострення й розвитку ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, викликати диспептичні симптоми, ураження тонкої й товстої кишки. Призначення НПЗЗ у свічках або у формі ін'єкцій не зменшує ризику розвитку НПЗЗ-гастропатій. Останні можуть розвиватися за використання будь-яких ЛФ [40]. Застосування НПЗЗ у вигляді ретардних форм, кишково-розчинних таблеток і ректальних свічок не зменшує ризик розвитку серйозних ускладнень з боку ШКТ. Це доведено у ретроспективних когортних дослідженнях. Найбільш високий ризик розвитку НПЗЗ-гастропатій спостерігається до трьох місяців від початку прийому цих ЛП, за більш тривалого прийому імовірність подібного ускладнення значно знижується [4]. Часто НПЗЗ-індуковані виразки перебігають без суб'єктивних симптомів – «німі виразки». Цим самим вони стають ще більш небезпечними. Це так званий сурогатний маркер небезпечних ускладнень, таких як шлунково-кишкові кровотечі [27]. Згідно з даними кількох популяційних досліджень у хворих, які пред'являють скарги на диспепсію й біль у шлунку, серйозні ускладнення з боку ШКТ діагностуються частіше, ніж у тих, хто не має подібних неприємних відчуттів [32]. Прийом НПЗЗ має знеболювальний ефект, тому саме ці скарги повинні насторожувати лікаря. Пацієнтам, які тривало приймають НПЗЗ (1-3 місяці) та мають основні фактори ризику, незалежно від того, чи наявні клінічні ознаки ураження ШКТ, показано проведення ендоскопічного дослідження. Вони потребують періодичного обстеження ШКТ та захисту у вигляді паралельного прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП). Найважливішими факторами ризику НПЗЗ-гастропатії є наявність в анамнезі виразок, особливо ускладнених кровотечею або перфорацією, вік 65 років і старше, прийом високих доз НПЗЗ, двох або більше ЛП цієї групи (включаючи низькі дози ацетилсаліцилової кислоти), супутній прийом антикоагулянтів і глюкокортикоїдів [41-42]. Деякі автори виділяють також такі додаткові фактори ризику, як паління, прийом алкоголю, наявність тяжких супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи (ССС), симптомів диспепсії, а

також інфікованість *H. pylori*. При лікуванні НПЗЗ-гастропатій тривалість курсової терапії має бути не менше 4 тижнів, а при великих розмірах і локалізації виразок у шлунку – 8-12 тижнів. Припинення прийому НПЗЗ не приводить до рубцювання НПЗЗ-індукованих виразок, проте підвищує ефективність противиразкової терапії [37].

НПЗЗ завжди слід призначати короткими курсами у мінімально оптимальних дозах, необхідних для досягнення терапевтичного ефекту, уникаючи, по можливості, поєднань з ЛП, здатними збільшити ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, антикоагулянти, глюкокортикоїди). Також не слід перевищувати рекомендовані терапевтичні дози, а також комбінувати різні НПЗЗ (одночасно призначати пероральні й парентеральні ЛФ) [41].

На сьогодні доведено, що комбінація селективних НПЗЗ та ІПП більш безпечна у групах високого ризику порівняно з комбінацією неселективних НПЗЗ та ІПП. Ерадикація *H. pylori* не прискорює загоєння НПЗЗ-індукованих виразок на тлі прийому антисекреторних противиразкових ЛП і не зменшує ризик розвитку НПЗЗ-індукованих виразок, якщо її проводять у осіб, які вже приймають НПЗЗ [27]. Тому профілактичний прийом ІПП є обов'язковим. НПЗЗ викликають диспепсію набагато частіше, ніж ЛП інших фармакологічних груп. Вона виникає у 20-40 % хворих, які регулярно приймають НПЗЗ, при цьому близько 10 % хворих переривають прийом НПЗЗ. Патогенетично диспепсія пов'язана із контактною дією НПЗЗ [27, 43].

Раціональне використання НПЗЗ – основний метод профілактики НПЗЗ-ентеропатій. Особливої обережності необхідно дотримуватись за призначення НПЗЗ пацієнтам із хворобою Крона та виразковим колітом: прийом неселективних НПЗЗ може спровокувати тяжку кишкову кровотечу й перфорацію. Застосування високоселективних НПЗЗ достовірно знижує ризик розвитку або рецидиву патології тонкої кишки. Відміна НПЗЗ зменшує ризик розвитку тяжких ускладнень і прискорює процес одужання, але не приводить до зникнення усіх симптомів НПЗЗ-ентеропатії. Важливо

пам'ятати, що ІПП не зменшують ризик розвитку НПЗЗ-ентеропатії [44].

У 1-5 % хворих, які регулярно приймають НПЗЗ, спостерігається безсимптомне підвищення трансаміназ. Гострий гепатит виникає рідко, проте розвиток гепатотоксичних реакцій можуть викликати усі НПЗЗ, зокрема селективні. Гепатотоксичність може виявитися в будь-який період лікування, але частіше у перші 6-24 тижні. При виникненні клінічних ознак ураження печінки чи істотних змін лабораторних показників необхідно негайно відмінити НПЗЗ [45]. При призначенні НПЗЗ слід завжди враховувати фактори ризику: жіночу стать, літній вік, патологію гепатобіліарної системи, тяжкі захворювання, що сприяють погіршенню кровотоку у печінці, поєднаний прийом препаратів, що впливають на метаболізм НПЗЗ, генетичні аномалії активності ферментів, що визначають біотрансформацію НПЗЗ та їх метаболітів, гіпоальбумінемію, підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) в анамнезі на тлі медикаментозної терапії [32]. Необхідність призначення спеціальної терапії, зокрема гепатопротекторів, при безсимптомному підвищенні активності трансаміназ до сьогодні не доведена [27]. Як свідчать результати дослідження SALT (10 000 хворих із 52 клінічних центрів 7 країн Європи), ризик розвитку гострої печінкової недостатності, що вимагає трансплантації печінки, для усіх НПЗЗ майже однаковий. Він значно підвищений тільки за використання парацетамолу [1].

Прийом НПЗЗ може призводити до дестабілізації артеріальної гіпертензії (АГ), прогресування серцевої недостатності, асоціюватися з підвищенням ризику патологій серця й судин (інфаркт міокарда, інсульт і раптова коронарна смерть) [46]. За результатами метааналізу 54 досліджень, прийом неселективних НПЗЗ призводить до вірогідного підвищення АТ у пацієнтів, які страждають на АГ. Згідно даних 50 рандомізованих клінічних досліджень, прийом НПЗЗ призводить до збільшення АТ (у середньому на 5 мм рт.ст.). Цей ефект більш виражений у пацієнтів, які вже отримували АГ терапію. Результати рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що

індометацин, піроксикам і напроксен у середніх дозах та ібупрофен у високій дозі здатні зменшувати ефективність β -адреноблокаторів, діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і меншою мірою – блокаторів повільних кальцієвих каналів. Надзвичайно важливим є вибір безпечного ЛП, оскільки часто пацієнти літнього віку мають коморбідні стани, де поєднуються остеоартроз і АГ. Спостерігається абсолютне збільшення частоти виникнення інфаркту міокарда у пацієнтів, які отримували селективні НПЗЗ, порівняно з тими, хто отримував неселективні НПЗЗ, але ускладнення з боку ШКТ зустрічаються значно частіше при прийомі неселективних НПЗЗ. Результати 62 досліджень (94 599 пацієнтів) продемонстрували, що загалом частота інфаркту міокарда була вищою на фоні прийому селективних НПЗЗ, ніж неселективних НПЗЗ, але вірогідне збільшення ризику відзначено тільки при прийомі рофекоксибу. За результатами вивчення серцево-судинної безпеки НПЗЗ 07.04.2005 р. FDA дійшла висновку, що усі НПЗЗ можуть підвищувати ризик кардіоваскулярних захворювань. *Підвищення ризику серцево-судинних захворювань розглядається як клас-специфічний побічний ефект усіх НПЗЗ.* В офіційній заяві Американської асоціації серця від 26 лютого 2007 р. зазначено, що усі НПЗЗ (за виключенням ацетилсаліцилової кислоти) підвищують ризик інфаркту міокарда та інсульту. При лікуванні хронічного больового синдрому у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або підвищеним ризиком їх розвитку селективні інгібітори ЦОГ-2 необхідно використовувати в останню чергу. НПЗЗ не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують антитромбоцитарну терапію аспірином, оскільки вони інгібують антитромбоцитарний ефект ацетилсаліцилової кислоти. Використання усіх НПЗЗ протипоказано хворим, які нещодавно перенесли аортокоронарні шунтування. Групами підвищеного ризику також є пацієнти з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями (перенесеним інсультом або з епізодами коронаротромбозу). Усі селективні НПЗЗ та

інгібітори ЦОГ-2 необхідно використовувати у найменших ефективних дозах протягом короткого часу. Проте прийом НПЗЗ збільшує імовірність розвитку зазначених патологій набагато менше, ніж інші традиційні фактори ризику кардіоваскулярних ускладнень [47-48]. Рішення про призначення ЛП приймає лікар, обґрунтовуючи його результатами оцінки серцево-судинного ризику у конкретного пацієнта. Встановлено, що постійний прийом НПЗЗ (>60 днів на рік) асоціюється з підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда, нерегулярний прийом НПЗЗ (від 1 до 59 днів/рік) не призводить до підвищення ризику інфаркту міокарда порівняно з групою пацієнтів, які не приймали НПЗЗ [46-48]. Використання НПЗЗ збільшує ризик розвитку та декомпенсації застійної серцевої недостатності [48].

У 2011 р. в журналі «British Medical Journal» опубліковані результати метааналізу безпеки НПЗЗ, згідно з якими жоден НПЗЗ не є безпечним для ССС. Тому при призначенні НПЗЗ необхідно оцінювати кардіо- та гастроінтестинальні ризики. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) доцільно призначати лише пацієнтам із надзвичайно високим ступенем ризику гастроінтестинальних ускладнень за умови, що цей пацієнт не має кардіоваскулярних ризиків, не приймає ацетилсаліцилову кислоту або інші дезагреганти, НПЗЗ доцільно застосовувати лише коротким курсом і в оптимальних дозах. Також рекомендовано призначення гастропротекторної терапії [1].

В основі негативної дії НПЗЗ на функцію нирок лежать *електролітні й водні порушення, розвиток інтерстиціального нефриту та напілярного некрозу*. Негативно впливати на функцію нирок однаковою мірою можуть як селективні, так і неселективні НПЗЗ. Спостерігається зниження клубочкової фільтрації з виникненням набряків, невеликим збільшенням рівня креатиніну й сечовини у сироватці крові та гіперкаліємією. Фактори ризику ураження нирок внаслідок прийому НПЗЗ включають літній вік (старше 65 років), приховану ниркову недостатність, застійну серцеву недостатність, цироз печінки, використання діуретиків, дегідратацію й зниження АТ, а також

застосування деяких ЛЗ, включаючи діуретики, циклоспорин А, аміноглікозиди, інгібітори АПФ. Виникнення анальгетичної нефропатії пов'язують з тривалою ішемією, зумовленою інгібуванням синтезу простагландинів. Вона розвивається за багаторічного безперервного прийому НПЗЗ, супроводжується повільно прогресуючим некрозом сосочків нирок, порушенням концентраційної функції нирок, розвитком хронічної ниркової недостатності [1]. Пацієнтам з помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності необхідно уникати прийому як неселективних НПЗЗ, так і селективних інгібіторів ЦОГ-2 [46, 48].

Тривале застосування НПЗЗ впливає на розвиток ускладнень з боку *легеневої системи*. У 10-20 % пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, спостерігається гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗЗ (раніше цю патологію називали аспіриніндукованим респіраторним захворюванням). У хворих, в яких респіраторні захворювання поєднуються з бронхіальною астмою, віддають перевагу німесулід, мелоксикаму, целекоксибу, оскільки вони значно рідше викликають таке ускладнення [35].

Наразі здійснюється пошук балансу між клінічною ефективністю та мінімізацією небажаних побічних проявів НПЗЗ. Останнім часом стало зрозуміло, що подальше нарощування селективності НПЗЗ до ЦОГ-2 призводить до зростання побічних ефектів. ЛПЗ з помірною селективністю до ЦОГ-2 на відміну від високоселективних інгібіторів не повністю пригнічують ЦОГ-2-залежний синтез простагландину в ендотелії судин, справляють достатній протизапальний та знеболювальний ефекти. Вони не забезпечують одночасної блокади ЦОГ-1 та ЦОГ-2 при застосуванні у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою, що важливо з практичної точки зору.

Вплив НПЗЗ на хрящову тканину не вивчався у жодному рандомізованому контрольованому дослідженні. *Ex vivo* та *in vivo* встановлено, що індометацин, напроксен, піроксикам, парацетамол пригнічують синтез протеогліканів хрящів, а диклофенак, німесулід,

ібупрофен не виявляють подібного ефекту. Тому диклофенак має хондронейтральну дію. Вважається, що ліки, які пригнічують синтез протеогліканів, знижують здатність хондроцитів відновлювати пошкоджений позаклітинний матрикс та можуть прискорювати розвиток порушень хрящової тканини. У наукових джерелах повідомляється про позитивний вплив на хрящ мелоксикаму та ацеклофенаку. Важливо враховувати, що нівелювання НПЗЗ болю може призвести до надмірного фізичного навантаження уражених зв'язок та їх пошкодження. Згідно з результатами дослідження IMPROV (2001), частка пацієнтів з остеоартрозом, у яких зареєстровано позитивний ефект лікування упродовж 6 місяців, становила: для піроксикаму – 36,2 %, ібупрофену – 38,9 %, напроксену – 40,8 %, диклофенаку – 42,4 %, рофекоксибу – 53,6 %, целекоксибу – 62 %, мелоксикаму – 66,8 %. За даними результатами видно переваги диклофенаку над ібупрофеном.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) та матеріалів Європейського конгресу ревматологів (European League Against Rheumatism), Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу (The Osteoarthritis Research Society International) для лікування остеоартрозу застосовують швидкодіючі симптоммодифікуючі ЛЗ – НПЗЗ, глюкокортикостероїди, анальгетики (переважно парацетамол), а також препарати уповільненої дії, які структурно модифікують хрящ [49-54].

Загалом підбір хворому НПЗЗ повинен здійснюватися з урахуванням вихідних рівнів ризику з боку травної системи та ССС згідно з рекомендаціями Європейської мультидисциплінарної експертної групи стосовно раціонального використання НПЗЗ при ревматичних захворюваннях 2011 року, в яких визначено 6 категорій пацієнтів за ризиками з боку ССС та ШКТ. Серцево-судинний (СС) ризик кількісно оцінюється за шкалою Heart Score Європейської асоціації кардіологів, а

шлунково-кишковий (ШК) ризик – залежно від кількості супутніх факторів ризику. Хворим без СС- та ШК-ризиків можна призначати класичні НПЗЗ та ЦОГ-2-специфічні інгібітори без ІПП. За наявності будь-якого ШК-фактора ризику класичні НПЗЗ не рекомендуються. Хворим з низьким СС- та помірним ШК-ризиком (в анамнезі відсутні чи неускладнені події з боку верхніх відділів ШКТ) призначають інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, еторикоксиб) або класичні НПЗЗ у поєднанні з ІПП. За наявності поєднання низького СС-ризиків та помірного ШК-ризиків (ускладнені події з боку верхніх відділів ШКТ раніше) застосовують інгібітори ЦОГ-2 разом з ІПП або ібупрофен/диклофенак у поєднанні з ІПП. Пацієнтам з високим СС-ризиком та низьким чи помірним ШК-ризиком рекомендується застосування напроксену в комбінації з ІПП, оскільки цей препарат має найкращий профіль СС-безпеки і несприятливий профіль ШК-безпеки. При поєднанні СС- та ШК-ризиків уникають призначення НПЗЗ, але при клінічній необхідності можливе застосування інгібіторів ЦОГ-2 або диклофенаку/напроксену у комбінації з ІПП. Результати метааналізу 31 рандомізованого клінічного дослідження (сумарно 116426 хворих) показують, що жоден НПЗЗ не можна вважати повністю безпечним [55-57].

Таким чином, за використання ЛП з групи НПЗЗ важливою їх властивістю має бути поєднання достатньо вираженого лікувального ефекту та мінімальних проявів побічних ефектів. Тобто лікарю необхідно знайти золоту середину між достатньою лікувальною дією та небажаними ефектами.

Одним із найбільш досліджених НПЗЗ, які використовують при лікуванні остеоартрозу, є диклофенак. Диклофенак (2-(2,6 дихлороаніліно) фенілацетилова кислота, CAS 15307-86-5) – НПЗЗ, що використовується для купірування болю та лікування запальних процесів різної локалізації. Молекула диклофенаку була синтезована А. Sallmann і R. Pfister у вигляді натрієвої солі та впроваджена у клінічну практику в 1973 році. Диклофенак характеризується частковою розчинністю у гідрофільних і гідрофобних

середовищах, має короткий період напіввиведення і швидко всмоктується при пероральному прийомі [58]. Диклофенак виявляє безпечну, жарознижувальну та протизапальну дію шляхом пригнічення синтезу простагландинів у периферичній нервовій системі та ЦНС. Препарат приводить до інактивації лізосомних ензимів, пригнічуючи активність катепсину В₁, гальмує активність нейтральної протеази. Важливою складовою механізму знеболювальної дії диклофенаку є інгібування вивільнення фактора некрозу пухлин а, що приводить до запобігання гіпералгезії, спричиненої виділенням брадикініну й цитокінів [35].

Також існує дослідження щодо впливу диклофенаку на антиноцицептивну опіатну систему шляхом непрямой активації капа-опіоїдних рецепторів за рахунок збільшення виділення ендogenous опіоїдів, таких як динорфіни. У дослідженнях А. Martini та ін. було встановлено, що диклофенак збільшує концентрацію бета-ендорфінів у плазмі крові. В інших клінічних дослідженнях сила знеболювальної дії диклофенаку наближалася до дії кодеїну, була у 3-8 разів сильнішою, ніж у напроксену, у 8-16 разів – ніж у ібупрофену, а також у 12-18 разів – ніж у ацетилсаліцилової кислоти. У дослідженнях S.R. Smith і співавт. наведено результати метааналізу 17 рандомізованих контрольованих досліджень за період з 1982 по 2015 рік. Встановлено, що 27 НПЗЗ, зокрема диклофенак, не поступалися за знеболювальною дією опіоїдним анальгетикам. Також було зроблено висновок, що НПЗЗ й опіоїди виявляють аналогічне полегшення болю у пацієнтів з остеоартрозом. Між іншим терапевтичний ефект НПЗЗ, зокрема й диклофенаку, може бути частково зумовлений їх впливом на метаболізм ендogenous каннабіоїдів. Як відомо, ЦОГ-2 здатна окиснювати ендоканнабіоїд N-арахідоноілетаноламін і 2-арахідоноілгліцерол, які виявляють анальгетичний, протизапальний і, можливо, анксиолітичний ефекти шляхом зв'язування з рецепторами каннабіоїдів і прямої взаємодії з іонними каналами, беручи участь у сприйнятті болю. Окиснення під впливом ЦОГ-2 є одним із метаболічних процесів, що блокують біологічну активність

ендоканнабіоїд N-арахідоноїлетаноламіну і 2-арахідоноїлгліцеролу, а простаноїди, що утворюються у результаті деградації цих сполук, можуть діяти як прозапальні медіатори. Зниження рівня ЦОГ-2 під впливом диклофенаку сприяє збереженню анальгетичної активності ендоканнабіоїдів за рахунок уповільнення їх деградації. Це також приводить до зменшення концентрації прозапальних простаноїдів. Експресія ЦОГ-2 на тлі запалення збільшується інколи більше ніж у 50 разів [59]. Наприкінці XX – на початку XXI століть у експериментальних дослідженнях, проведених *in vitro* та *in vivo*, були встановлені й інші механізми дії диклофенаку. У дослідженнях О.Є. Ядловського, проведених у ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ), було досліджено вплив агоністів та антагоністів ванілоїдних рецепторів на антиноцицептивну дію диклофенаку [59]. Науковцями встановлено наявність у антиноцицептивній дії диклофенаку ванілоїдного компонента. У результаті аналізу 74 рандомізованих клінічних досліджень було встановлено, що диклофенак у дозі 150 мг/добу виявився найбільш ефективним НПЗЗ як за знеболювальною дією, так і за поліпшенням функції суглоба при остеоартрозі колінного або тазостегнового суглобів. Його ефективність була вищою, ніж у максимально можливих доз ібупрофену, напроксену й целекоксибу. Дослідженнями встановлено, що за однакової ефективності анальгетичної, жарознижувальної та протизапальної дії пероральна форма диклофенаку калію діє так само швидко, як і внутрішньом'язова ін'єкція диклофенаку натрію [34-35, 60].

Основними побічними ефектами неселективних НПЗЗ, зокрема й диклофенаку, є ульцерогенна дія (переважно НПЗЗ-гастропатії, нудота, блювання, гастралгія, діарея, стоматит), астматична триада, фотосенсибілізація, інтерстиціальний нефрит, кропивниця. Для запобігання НПЗЗ-гастропатії бажано використовувати препарати «прикриття» з групи ІПП, H₂-блокаторів [36].

Кардіоваскулярні побічні ефекти НПЗЗ найбільш притаманні пацієнтам літнього віку та хворим, які страждають від супутніх захворювань (цукровий

діабет, ішемічна хвороба серця). Вважають, чим вище селективність НПЗЗ, тим більше вірогідний розвиток кардіоваскулярних і церебральних ускладнень. Результати аналізу 15 659 випадків інсультів у хворих, які раніше застосовували НПЗЗ, продемонстрували, що відносний ризик ішемічного інсульту для рофекоксибу та індометацину становив 1,26; піроксикаму – 1,25; напроксену – 1,24; ібупрофену – 1,19; диклофенаку – 0,98; целекоксибу – 0,97 [1].

Проте застосування лише НПЗЗ не вирішує проблему лікування остеоартрозу. Необхідно також уповільнити дегенерацію хряща та сприяти відновленню функції суглобів. З цією задачею певною мірою справляються ЛП з класу сповільненої дії, що структурно модифікують хрящ, – глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, гіалуронова кислота та неомилені сполуки авокадо і сої [61-65]. Отже, використання ЛП комплексної дії, до яких входить НПЗЗ, при лікуванні остеоартрозу є ефективним та патогенетично обґрунтованим [66-67].

1.3 Перспективи застосування сировини лаванди вузьколистої української селекції сучасною медициною

Однією з важливих проблем у терапії запальних захворювань є вибір ЛЗ, що мають виражену фармакологічну дію, мінімальну кількість небажаних ефектів і можливість тривалого застосування на тлі хронічного процесу. Саме це є перевагою ЛП на рослинній основі. Тому, на теперішній час пошук альтернативного лікування, здатного відповідати високим критеріям ефективності та безпеки терапії, наближає сучасних фахівців медицини і фармації та пацієнтів до використання фітопрепаратів [68]. Перевагами фітотерапії перед іншими методами лікування є: екологічна безпека рослин, біологічна спорідненість між активними речовинами рослин та БАР організму, доступність природної сировини, загальний оздоровлювальний ефект на організм людини [69-71]. На особливу увагу

заслужують політропні властивості фітозасобів, які обумовлюють їхній широкий фармакодинамічний спектр [72].

Отже, на сьогодні все більше уваги приділяється імплементації досвіду традиційної медицини, накопиченого протягом тисячоліть щодо використання ЛРС для профілактики та лікування великої кількості захворювань у сучасну фармацевтичну та медичну практику. У цьому аспекті заслуговує на увагу рослина лаванда вузьколиста (*Lavandula angustifolia* Mill.). Лаванда вузьколиста (*Lavandula angustifolia* Mill.) – одна із основних ефіроолійних культур, що вирощуються в Україні. Ефіроолійна продукція лаванди знаходить широке застосування у харчовій, парфумерно-косметичній та фармацевтичній промисловості [73].

Лаванда – це вічнозелений чагарник з роду родини глухокропивових (*Lamiaceae*). Лаванда поширена здебільшого в районі Середземномор'я, як окультурений вид вирощується також у Австралії, Сполучених Штатах Америки та Японії. Росте лаванда у вигляді кущів діаметром від 40 до 90 см, заввишки від 50 до 120 см, характеризується насиченим цвітінням блакитного, фіолетового, рожевого або білого кольору, що залежить від сорту та виду рослини. Існує три види лаванди (вузьколиста, широколиста та гібрид цих двох видів), сортів – понад тридцять. Фітохімічні дослідження показали, що основними компонентами лаванди є ліналоол, ліналілацетат, камфора, ендоборнеол і 1,8-цинеол [17]. З квіток лаванди отримують цінну лавандову олію, яку широко використовують у парфумерії та медицині [73].

Повідомлення про медичне використання *L. angustifolia* зустрічаються з римських і грецьких часів [74-75]. У експериментальних дослідженнях *L. angustifolia* показано снодійну, спазмолітичну, протисудомну, анестетичну, сечогінну, антидепресивну та анксіолітичну дію, протидисліпідемічну, кардіопротекторну, болезаспокійливу та протизапальну, ранозагоювальну, інсектицидну, антипроліферативну, антимікробну та антиоксидантну дію різних екстрактів та ефірної олії цієї рослини. Кілька наукових статей повідомляють про широке терапевтичне

використання *L. angustifolia* як альтернативної медицини, ефективної для широкого спектру захворювань [76-80].

Відомо, що ефірна олія має бактерицидні та радіопротекторні властивості, містить широкий спектр БАР, амінокислоти, мікроелементи тощо [17, 81-83].



Рис. 1.1 Лаванда вузьколиста

У фармацевтичній практиці переважно використовують сировину лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* L.) – багаторічної трав'янистої рослини родини Глухокропивні (*Lamiaceae*). Ця рослина є достатньо вивченою. З квіток (*Flores Lavandulae*) і трави (*Herba Lavandulae*) отримують ефірну олію, яка є основним ЛЗ цієї рослини. Натепер квітки й суцвіття лаванди включено до фармакопеї 16 країн світу [84-85]. На основі сировини цієї рослини за кордоном виробляється понад 20 ЛП, які застосовуються у якості седативних, спазмолітичних та антимікробних засобів [84]. Водночас вітчизняна промисловість випускає лише комплексні ЛП у вигляді чаїв та настоянок, що використовуються переважно як заспокійливі засоби. Тому актуальним завданням сучасної фармації є дослідження не тільки квіток, а й листя зі стеблами лаванди, визначення показників їх якості, продовження пошуку нових БАР, впровадження у медичну практику нового виду ЛРС «лаванди трава», а також розширення номенклатури ефективних і

нешкідливих, а також доступних за ціною, препаратів на основі сировини лаванди вузьколистої [13, 86].

Для широкого упровадження нових ЛЗ рослинного походження велике значення має доступність сировини та стандартні умови її вирощування. Проте, у залежності від кліматичної зони, складу ґрунту, умов навколишнього середовища, методів культивування та обробки добривами, якісний та хімічний склад сировини може відрізнятись [87].

Висаджування лаванди проводять вегетативно або за допомогою насіння. Насіння обов'язково підлягає стратифікації – 2-х місячної витримки при 5°C у ґрунті з річного піску та перегною (1:2). Щодо розмноження лаванди вузьколистої, то спосіб її розмноження за допомогою насіння в зиму ефективніший за кількістю сходів рослин (на рівні 20-28 %) у порівнянні з весняною сівбою (схожість від 10 до 15 %), а розсадний або вегетативний – є ефективнішим за кількістю вирощених рослин [88]. Ґрунт не повинен бути занадто зволженим, оскільки коріння лаванди досить чутливе до надлишку вологи, тому для культивування не підходять заболочені території й ділянки, де ґрунтові води протікають близько до поверхні ґрунту. Кліматичні умови степової зони України для лаванди є сприятливими, оскільки рослина має високі адаптаційні можливості, адже характеризується високою морозостійкістю 82,7-98,1% [89]. Заготівля сировини здійснюється лише у період масового цвітіння, коли кількість розкритих суцвіть є вищою за 70%. Зрізані пагони висушують у сухому, теплом, добре провітрюваному приміщенні. Усі органи рослини містять ефірну олію (листя – 0,37%, стебла – 0,19%, суцвіття – до 1,2%), що включає естери спирту L-ліналоолу та кислот: оцтової, масляної, валеріанової та капронової. Також виявлені гексинілбутіол, нерол, лавандуол, цінеол, α -пінен, оцимен, α -феландрен, камфен, α - та β -каріофілен оксид тощо. Квітки містять урсолову кислоту, кумарин та герніарин [90]. Слід зазначити, що дані хімічного складу трави лаванди дуже обмежені, трава не використовується у промисловості та відноситься до

відходів. Тому на сьогодні цей напрям досліджень є перспективним, адже він надасть можливість встановити інші фармакологічні ефекти БАР цієї рослини та дозволить використовувати у промисловості усі її частини, зменшуючи кількість відходів.

В Україні промислово вирощували лаванду традиційно у південних регіонах – АР Крим, Миколаївській та Херсонській областях. Водночас «мода» на лаванду спонукала розвивати вирощування цієї культури практично по всій Україні. Крім естетичного, ця культура має велике споживче значення. З урахуванням того, що наразі в Україні відбувається розширення сировинної бази лаванди, дослідження надземної її частини як джерела БАР, які можна застосовувати для потреб фармації, є перспективним напрямом дослідження [88, 91]. Науковцями НФаУ під керівництвом професора Георгіянц В.А. проведено дослідження та приділено увагу аналізу трави лаванди вузьколистої як ЛРС, яка містить різні класи БАР – фенольні сполуки, терпеноїди, амінокислоти тощо, але й досі широко не застосовується у фармацевтичній галузі [17]. Дотепер більше уваги приділялось ефірній олії та квіткам лаванди, при цьому велика фітомаса трави не використовувалась і на сьогодні не має раціональних підходів до використання. Попередньо аспіранткою Гуріною В. О. було проведено дослідження хімічного складу зразків лаванди, вирощених у різних регіонах України. Очікувано, він значно відрізнявся залежно від кліматичних умов вирощування, а також від забезпечення стандартних умов вирощування. За результатами досліджень було обрано найбільш перспективну сировину з огляду на компонентний склад та вміст БАР. Зокрема, найбільш багатими за вмістом фенольних речовин виявились зразки зі Львівської, Вінницької, Закарпатської та Харківської областей. І саме ці регіони можуть бути базою для промислового вирощування сировини з метою подальшого використання у фармації [13].

Таким чином, з урахуванням того, що наразі в Україні відбувається розширення сировинної бази лаванди, дослідження надземної її частини як

джерела БАР, які можна застосовувати для потреб фармації, є перспективним напрямком дослідження, адже він надасть можливість встановити інші фармакологічні ефекти БАР цієї рослини, та дозволить використовувати у промисловості всіх частин рослини, зменшуючи кількість відходів [17, 92].

1.4 Аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні

Останнім часом, незважаючи на широке застосування хіміотерапевтичних препаратів у клінічній практиці, лікарські рослини продовжують утримувати науковий інтерес фармакологів сьогодення. Лаванда належить до групи ароматичних рослин, використання якої почалось ще у часи античності. Сьогодні її властивості досліджуються науковцями багатьох країн світу і перелік засобів, до складу яких входить рослинна сировина лаванди, розширюється. Розробка ліків на основі лаванди вважається перспективним напрямом у сучасній фармакології, що пояснюється натуральним походженням сировини, широким спектром лікувальних властивостей та м'якою дією на організм [73-75].

На фармацевтичному ринку представлені ЛЗ і ДД на основі сировини лаванди, що використовуються як заспокійливі, снодійні, антибактеріальні, противірусні, протигрибкові засоби у багатьох країнах світу [17, 93]. Так, ефірні олії та капсули розробляються переважно для лікування тривожних розладів та безсоння, креми та мазі – для загоєння ран, лікування дерматитів та екзем, фіточаї та екстракти – для підтримки нервової системи та покращення травлення, назальні спреї та інгалятори – як допоміжний засіб при респіраторних захворюваннях [93-95]. Аналіз літературних джерел показав, що дослідженнями сировини лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) займалися вчені з багатьох країн протягом тривалого часу. Так, в експериментальних дослідженнях. показано кардіопротекторну, болезаспокійливу та протизапальну, ранозагоювальну, антипроліферативну,

антимікробну та антиоксидантну дії різних екстрактів та ефірної олії цієї рослини. Кілька наукових статей повідомляють про широке використання сировини лаванди вузьколистої як альтернативної терапії, ефективної при широкому спектрі захворювань [82-84, 96-97].

На першому етапі досліджень нами проаналізовано асортимент ЛЗ і ДД на ринку України, що мають у своєму складі сировину лаванди. Визначено, що станом на вересень 2024 р. асортимент ЛЗ є досить обмеженим – за даними Державного реєстру лікарських засобів України [98] зареєстрованими як ЛЗ є 5 торгових найменувань, серед яких засоби з таких груп: R05 Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях (2 найменування), N05 Психолептичні засоби (1 найменування), D11 Інші дерматологічні засоби (1 найменування), а також комплексний гомеопатичний засіб (1 найменування). Серед зареєстрованого асортименту 2 ЛЗ призначені для внутрішнього застосування – ЛЗ «Тавіпек», капсули 150 мг (Монтавіт ГмбХ, Австрія), що застосовується як відхаркувальний засіб, та ЛЗ «Лазея», капсули 80 мг (Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина), що належить до групи анксиолітиків. Усі інші ЛЗ призначені для зовнішнього застосування і випускаються у формі мазі, настойки, рідини на шкірної. Також визначено, що складниками зазначених ЛЗ є олія лаванди (4 ЛЗ) і трава лаванди (1 ЛЗ).

За результатами пошуку на сайті онлайн-агрегатору «Tabletki.ua», а також на сайтах найбільших національних аптечних мереж [99-106] встановлено, що, окрім зазначених ЛЗ, аптеками пропонуються ДД і фіточаї з рослинною сировиною лаванди. Встановлено, що ДД представлені у формі капсул (6 найменувань) та сиропу (1 найменування); 2 найменування фіточаю є трав'яними зборами та 1 найменування – суцвіття та верхівки стебел лаванди вузьколистої. Склад ЛЗ аналізувався за даними матеріалів Державного реєстру ЛЗ України, склад ДД та фіточаїв – за даними виробника, що наведені на упаковці товару. Узагальнений перелік товарів аптечного асортименту з сировиною лаванди на ринку України представлено у табл. 1.3

Таблиця 1.3

Узагальнений перелік товарів аптечного асортименту з сировиною лаванди на ринку України

Група	Торгове найменування	Лікарська форма	Склад	Виробник, країна	Фармакологічні властивості ЛЗ / рекомендації щодо застосування ДД
1	2	3	4	5	6
Лікарські засоби					
R05C А Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відхаркувальні засоби	Тавіпек	капсули кишково-розчинні м'які по 150 мг; № 30	1 капсула містить: <i>ефірна олія лаванди</i> (150 мг)	Фармацевтіше Фабрік МОНТАВІТ ГмбХ, Австрія	секретолітична, відхаркувальна, муколітична, епітелізуюча, протизапальна, протимікробна, імуностимулююча дія
R05X Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Інші протизастудні ЛЗ	Оксолін лаванда	мазь 2.5 мг/г по 10 г; туба	1 г мазі містить: оксолін (2,5 мг); поліетиленгліколь 4000; спирт стеариловий; гліцерин; кислота лимонна, моногідрат; диметикон; <i>ефірна олія лаванди</i> ; пропіленгліколь	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна	вірусоцидна активність (віруси Herpes simplex, оперізувального герпесу, аденовіруси, віруси інфекційних бородавок та контагіозного молюска)
N05BX05 Анксіолітики. Інші анксіолітики	Лазея	капсули по 80 мг; № 14; № 28; №56	1 капсула містить: <i>олія лаванди Silexan® (Lavandula angustifolia) WS® 1265</i> (80 мг)	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	антидепресивна, анксіолітична та заспокійлива дія
D11AX Інші дерматологічні засоби	Угрин®	настойка, по 100 мл; флакон	100 мл препарату містить: настойки (1:10) з суміші лікарської рослинної сировини «Угрин®»: трава деревію (1,5 г); листя м'яти (1,5 г); квітки нагідків (1,5 г); квітки пижма (1,5 г); <i>трава лаванди (1,0 г)</i> ; трава чистотілу (1,0 г); квітки ромашки (2,0 г); екстрагент: етанол 40 %	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна	ранозагоювальна, протизапальна та антимікробна дію

Продовження табл. 1.3

1	2	3	4	5	6
Комплексний гомеопатичний препарат	Солум Ойл	рідина нашкірна по 50 мл, 100 мл; флакон	10 г: Aesculus hippocastanum e semine LA 25% sicc. (0,02 г), Equisetum arvense ex herba LA 20 % (0,02 г), <i>Lavandulae aetheroleum</i> (0,5 г), Solum uliginosum, aqueous extract (moor extract) (drug to extraction medium = 1:5) (1,96 г)	ВАЛА Хайльміттель ГмбХ, Німеччина	підвищення позитивної реакції організму на стресові впливи навколишнього середовища, зігріваюча, стимулююча, заспокійлива та розслаблююча дія
Дієтичні добавки					
Симптоматичні засоби при клімаксі	Лавандін	капсули 300 мг №30	плоди глоду колючого (90 мг), листя м'яти перцевої (60 мг), трава кропиви собачої (60 мг), <i>квітки лаванди колоскової (30 мг), шишки хмелю звичайного</i> (60 мг)	ТОВ «Фітокапс», Україна	вегетативні дисфункції будь- якого генезу, які проявляються дратівливістю, депресією, поганим сном, головним болем, болями в області серця, лабільністю пульсу і АТ, екстракардинальними порушеннями ритму і дисфункцією органів травлення
Засоби для нормалізації сну	СонекСон	капсули 250 мг №20	шишки хмелю звичайного (42%), кореневища з корінням валеріани лікарської (42%), <i>трава лаванди вузьколистої (16%)</i>	ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна	розлади сну
	Сліп Велл	капсули №20	шишки хмелю звичайного (40%), кореневища з	ТОВ «Харківська фармацевтична	розлади сну

Продовження табл. 1.3

1	2	3	4	5	6
			корінням валеріани лікарської (40%), <i>трава лаванди вузьколистої</i> (20%)	фабрика», Україна	
	Sator-Сон	капсули №20	шишки хмелю звичайного (40%), кореневища з корінням валеріани лікарської (40%), <i>трава лаванди вузьколистої</i> (20%)	ТОВ «Іріс Фарм», Україна	розлади сну
Засоби для зняття емоційної напруги та нормалізації сну	Седофаст	сироп, флакон 120 мл	на 10 мл: сухий екстракт меліси лікарської (50 мг); сухий екстракт квіток ромашки (48 мг); сухий екстракт квіток липи (53 мг); <i>сухий екстракт лаванди</i> (10 мг); L-триптофан (25 мг); гліцин (25 мг); магнію цитрат (20 мг)	Vega Ilac Kozmetik Gida, Туреччина	висока нервова збудливість, порушення сну, безсоння, нервозність, тривожність, хронічна втома, фізичне і психічне виснаження, зниження працездатності, слабкість, менопауза і передменструальний синдром, комплексне лікування гіпертонії
	Ізі Найт	капсули №20	екстракт шишок хмелю – (100 мг); <i>екстракт квітів лаванди вузьколистої</i> (50 мг); екстракт коренів валеріани лікарської (40 мг)	Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М., Індія	нервові напруження, розлади сну
	Ізі Найт Форте	капсули №20	екстракт шишок хмелю звичайного (60 мг), <i>екстракт квітів лаванди вузьколистої</i> (50 мг), L-теанін (50 мг), екстракт коренів валеріани лікарської	Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М., Індія	нервові напруження, розлади сну, адаптація організму на зміну часових поясів

Продовження табл. 1.3

1	2	3	4	5	6
			(40 мг), мелатонін (3 мг)		
<i>Фіточайі</i>					
Седативні засоби	Лагідний вечір	фіточай, фільтр-пакети 1,5 г №20	листя обліпихи (40%); листя суниці (25%), <i>квітки лаванди (15%)</i> , листя м'яти перцевої (15%), пелюстки чайної трояни (5%)	ПрАТ «Ліктрави», Україна	нервові напруження, втома, тривожність, розлади сну
Загальнозміцнюючі, седативні засоби	Richka «Смарагдова далечінь»	фіточай 50 г	м'ята (50%), мальва (20%), <i>лаванда (15%)</i> , ромашка (15%)	ФЛП Чуб С.М., Україна	хронічні стресові стани, тривожність, дратівливість, ослаблення імунітету, порушення травлення, розлади сну
Седативні засоби, нормалізації сну	Лаванда	фіточай 30 г	<i>суцвіття та верхівки стебел лаванди вузьколистої</i>	ТОВ «НВО «Фітобіотехнології», Україна	застида, опіки, грибкові ураження, розлади сну, кишкові кольки

Отже, визначено, що серед товарів аптечного асортименту, що містять у складі сировину лаванди, найбільш чисельними є ДД, частка яких становить майже 47% від усіх засобів на фармацевтичному ринку України. Необхідно зазначити, що серед ЛЗ більшість найменувань мають у складі олію лаванди. Загальна структура фармацевтичного ринку України ЛЗ, ДД та фіточаїв, що містять сировину лаванди, за формами випуску та у співвідношенні часток від загального асортименту наведена на рис. 1.2.

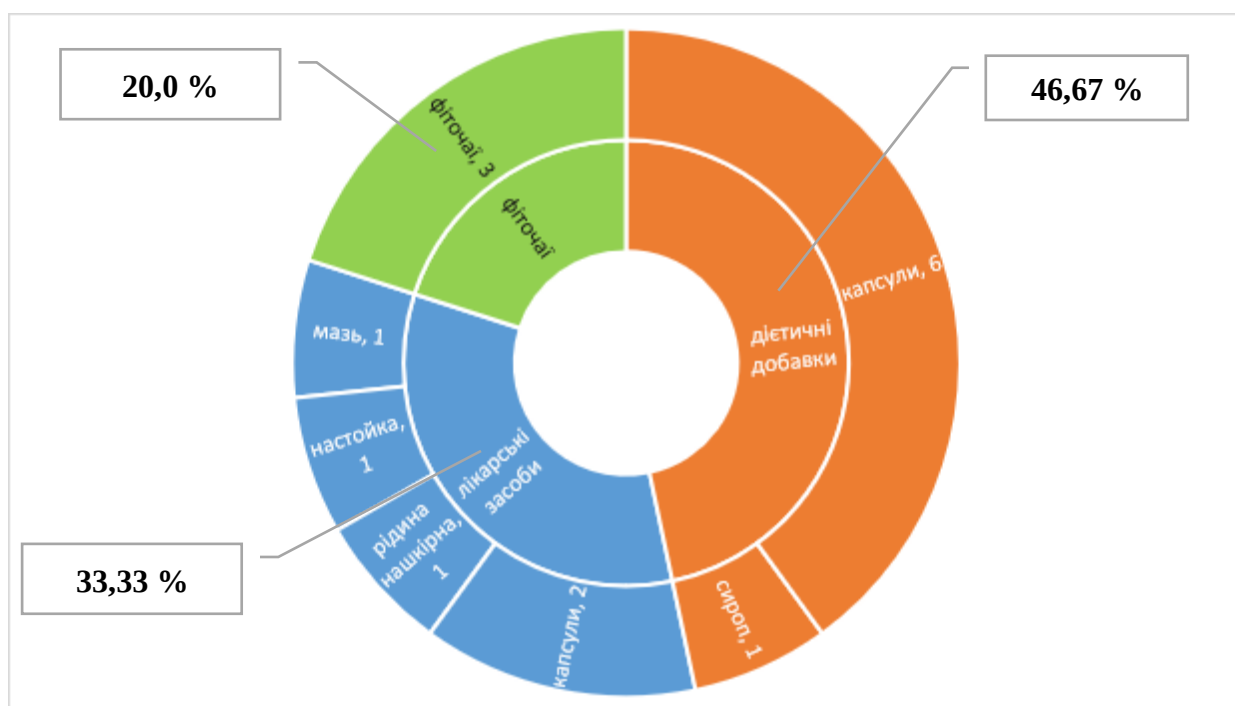


Рис. 1.2 Структура Українського ринку ЛЗ, ДД та фіточаїв, що містять сировину лаванди (за формами випуску)

Окрім зазначених засобів в асортименті аптек пропонуються ефірні олії лаванди у кількості 29 найменувань під 16 торговими назвами від 14 виробників, серед яких 97% українського виробництва, інші – виробництва США.

Також нами проаналізовано пропозиції на сайті електронної комерції «iHerb» [106], який пропонує натуральні продукти, ДД та трави з можливістю доставки по всьому світу. Визначено, що станом на травень 2024 р. серед 129

засобів, які містять у своєму складі лаванду, найбільша кількість – засоби для внутрішнього застосування (таблетки, розчини, спреї, жувальні мармеладки, фіточай, жувальні таблетки), що становить 88,8% асортименту. Засоби для зовнішнього застосування представлені кремами, мазями та розчинами (рис. 1.3).



Рис. 1.3 Структура асортименту засобів з сировиною лаванди за формою випуску (на сайті електронної комерції «iHerb»)

Визначено, що майже 91,5% асортиментних позицій пропонуються як заспокійливі засоби та засоби для нормалізації сну, засоби від забиття становлять 3% асортименту, загальнозміцнювальні – 3%, від головного болю – 1,2%. Також необхідно зазначити, що серед запропонованого асортименту є засоби для немовлят (3% асортименту), що представлені бальзамами, мазями та розчинами для зовнішнього і внутрішнього застосування. За складом переважна більшість засобів для внутрішнього застосування містить екстракт квіток лаванди, а засоби для зовнішнього – ефірну олію лаванди.

Наступним етапом нами проаналізовано цінові характеристики засобів лаванди, що пропонуються в аптеках. Визначено, що серед ЛЗ на період аналізу відсутні пропозиції гомеопатичного засобу «Солум Ойл», рідини на шкірної виробництва ВАЛА Хайльміттель ГмбХ (Німеччина). Варіабельність роздрібних цін на ЛЗ коливається від 17% до 36 %, що

можливо пояснити відсутністю регулювання цін на дані препарати.

ДД для нормалізації сну представлені у діапазоні роздрібних цін від 90,00 грн за упаковку («Sator-Сон», капсули №20 виробництва ТОВ «Іріс Фарм», Україна) до 139,00 грн («Сліп Велл», капсули №20 виробництва ТОВ «Харківська фармацевтична фабрика», Україна).

Серед засобів для зняття емоційної напруги та нормалізації сну найдешевші пропозиції на ДД «Ізі Найт» (капсули №20 виробництва Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М., Індія), а найдорожчою є ДД «Седофаст» (сироп, флакон 120 мл виробництва Vega Ilac Kozmetik Gida, Туреччина). Роздрібні ціни на фіточаї з сировиною лаванди представлені в діапазоні від 52,13 грн до 150,0 грн за упаковку.

Результати розрахунків коефіцієнту ліквідності цін (C_{liq}) [107-110] показали, що значення даного показника для більшості товарів знаходиться у межах від 0,001 до 0,58, що свідчить про їх відносну економічну доступність. Максимальне значення коефіцієнту ліквідності цін (0,87) зафіксовано для ДД «Ізі Найт», капсули №20 виробництва Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М. (Індія) (табл. 1.4).

Отже, враховуючи вузький асортименту засобів на основі сировини лаванди та можливість використання у вітчизняному фармацевтичному виробництві сировини українського походження, актуальним є дослідження фармакологічних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої та розробка рецептури ЛЗ на їх основі.

Таблиця 1.4

**Результати аналізу цінових пропозицій засобів на основі сировини
лаванди в аптеках**

Торгове найменування, лікарська форма	Виробник	Діапазон роздрібних цін за уп., грн	C _{liq}
1	2	3	4
Лікарські засоби			
Оксолін лаванда, мазь 2.5 мг/г по 10 г; туба	Спільне українсько- іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна	55,20 – 87,30	0,58
Угрин®, настойка, по 100 мл; флакон	ПАТ «Хімфармзавод "Червона зірка"», Україна	113,55 – 136,90	0,21
Тавіпек, капсули кишково-розчинні м'які по 150 мг; № 30	Фармацевтичне Фабрік МОНТАВІТ ГмбХ, Австрія	225,40 – 280,27	0,24
Лазея, капсули по 80 мг; № 14	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	346,20 – 437,96	0,27
Дієтичні добавки			
Sator-Сон, капсули №20	ТОВ «Іріс Фарм», Україна	90,00 – 105,20	0,17
Лавандін, капсули 300 мг №30	ТОВ «Фітокапс», Україна	98,65 – 130,16	0,32
Ізі Найт, капсули №20	Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М., Індія	101,85 – 190,90	0,87
СонекСон, капсули 250 мг №20	ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна	125,00 – 145,00	0,16
Сліп Велл, капсули №20	ТОВ «Харківська фармацевтична фабрика», Україна	138,80 – 139,00	0,001
Ізі Найт Форте, капсули №20	Biodeal PharmaceuticaLS Private Limited Б.М., Індія	203,15 – 225,50	0,11
Седофаст, сироп, флакон 120 мл	Vega Ilac Kozmetik Gida, Туреччина	413,10 – 445,50	0,08

Продовження табл. 1.4

1	2	3	4
Фіточаї			
Лагідний вечір, фіточай, фільтр- пакети 1,5 г №20	ПрАТ «Ліктрави», Україна	52,13 – 70,90	0,28
Лаванда, фіточай 30 г	ТОВ «НВО «Фітобіотехнології», Україна	55,20 – 72,60	0,32
Річка «Смарагдова далечінь», фіточай 50 г	ФЛП Чуб С.М., Україна	125,0 – 150,0	0,20

Висновки до розділу 1

1. Узагальнено та проаналізовано дані наукових інформаційних джерел щодо сучасного стану застосування та побічних ефектів НПЗЗ. Обґрунтовано актуальність розроблення альтернативних оригінальних ЛЗ на основі рослинних субстанцій, зокрема ЛРС трави лаванди вузьколистої, для використання у комплексній терапії запальних захворювань, які за ефективністю не поступались би синтетичним і були безпечні та придатні до тривалого застосування.

2. Проведений аналіз асортименту зареєстрованих в Україні та наявних на ринку ЛЗ, ДД та фіточаїв на основі сировини лаванди показав обмеженість пропозицій виробників, а також переважання за чисельністю засобів, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, заспокійливих засобів та засобів для нормалізації сну. Визначено, що за складом переважна більшість засобів для внутрішнього застосування містить екстракт квіток лаванди, а засоби для зовнішнього застосування – ефірну олію лаванди. Серед товарів аптечного асортименту засоби на основі сировини лаванди представлені у формі ЛЗ (5 найменувань), ДД (7 найменувань) та фіточаїв (3

найменування), що виробляються 6 закордонними та 9 вітчизняними виробниками.

3. Встановлено, що варіабельність роздрібних цін на ЛЗ коливається від 17% до 36 %, що можливо пояснити відсутністю регулювання цін на дані препарати. Загалом, результати розрахунків коефіцієнту ліквідності цін на товари асортименту засобів з сировиною лаванди свідчить про їх відносну економічну доступність (для більшості товарів значення коефіцієнту знаходиться у межах від 0,001 до 0,58).

4. За результатами проведеного аналізу та враховуючи доступність сировинної бази, можна вважати доцільним проведення досліджень з розробки складу та технології вітчизняних ЛЗ на основі сировини лаванди, зокрема лаванди вузьколистої.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Богатирьова О. О., Набока О. І., Волкова А. В. Аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2024. Т. 10, № 4. С. 72-80. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.337> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Волкова А. В. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

2. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Prospects for the creation of new medicines based on *Lavandula Angustifolia* /Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології: збірник публікацій I Міжнародної науково-практичної online конференції, присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 березня 2024 р.). – Х. : НФаУ, 2024. – С. 446-448.

3. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Kotvitska A.A., Volkova A.V. Analysis of the range of medicinal products containing lavender on the ukrainian market *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології»* : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024. – С. 278.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень

Згідно з аналізом наукової літератури щодо розповсюдженості запальних захворювань різного генезу, ми ставили за мету провести фармакологічні, мікробіологічні, біохімічні, токсикологічні, морфологічні дослідження сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, які б забезпечували необхідні терапевтичні ефекти і виявляли поліфакторний вплив на провідні ланки запального процесу.

Узагальнений дизайн проведення експериментальних досліджень оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої наведено на рис. 2.1.

Дотримання вищенаведеного дизайну досліджень, який ґрунтується на системному підході, гарантуватиме отримання безпечних, ефективних та доступних за вартістю оригінальних вітчизняних ЛЗ на основі БАР оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої для застосування у фармакотерапії запальних процесів різного генезу, які можуть бути перспективними для вітчизняного фармацевтичного ринку.

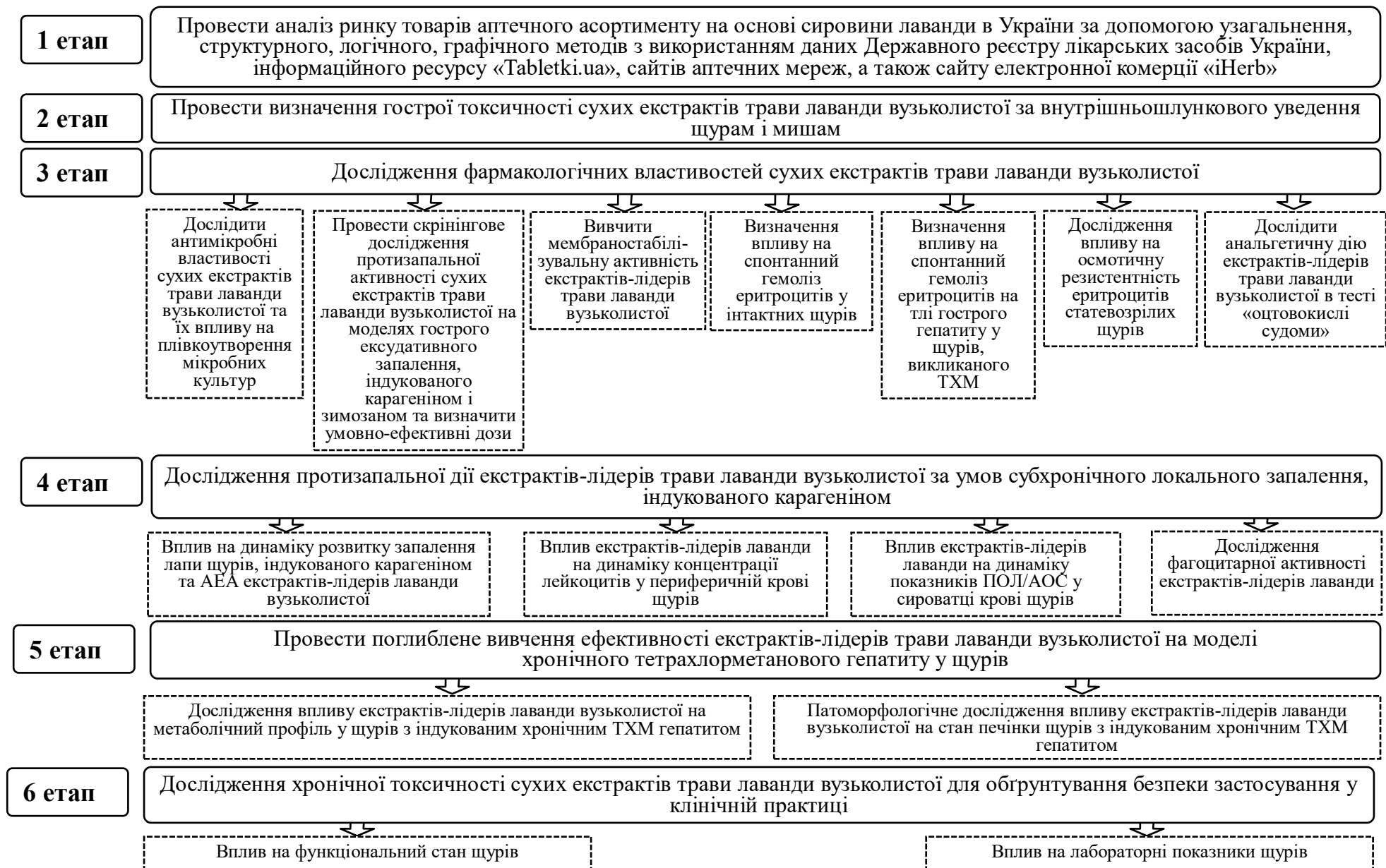


Рис. 2.1 Дизайн досліджень

2.2 Об'єкти дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ аспірантом Гуріною В.О. під керівництвом професора Георгіянц В.А. з трави лаванди вузьколистої українського походження різними екстрагентами одержані оригінальні сухі екстракти (водний та водно-етанольні) [17, 111]. Одержання екстрактів та дослідження їх хімічного складу проведено у вересні-грудні 2023 року.

Сировина. Зразки трави *Lavandula angustifolia* Mill. зібрані у Львівському ботанічному саду Львівського національного університету імені Івана Франка (Україна) на стадії масового цвітіння у 2022 році. Рослинний матеріал, що містив листя, квітки та стебла суцвіть разом, перед аналізом висушували на повітрі та подрібнювали. Зразки були верифіковані доктором М. Скибицькою та депоновані у Гербарії Львівського національного університету імені Івана Франка (гербарний зразок LW0056626). Вихід сухих екстрактів (тест-зразки № 1, 2, 3) залежно від екстрагента становив $(18,50 \pm 0,33)$, $(16,00 \pm 0,28)$, $(14,30\% \pm 0,25)$ % відповідно (табл. 2.1).

Таблиця 2. 1

Вихід та компонентний склад одержаних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої

Тест-зразок	Вихід, % n = 5	Волога, % n = 5	Наявність терпеноїдів (тонкошарова хроматографія)	Наявність фенольних сполук (високоєфективна тонкошарова хроматографія)	Сума фенольних сполук, мг/г n = 5	Сума флавоноїдів, мг/г n = 5
№1	18,5±0,33	2,07±0,04	Ліналоол, Ліналілацетат, 1,8-цинеол (сліди)	Гіперозид, ізокверцитрин, розмаринова кислота, хлорогенова кислота	2,02±0,04	1,46±0,03
№2	16,0±0,28	3,90±0,07			2,35±0,04	2,06±0,04
№3	14,3±0,25	2,17±0,04			2,60±0,05	3,17±0,06

Екстракти після висушування являють собою аморфні забарвлені порошки. Вміст вологи в сухих екстрактах лаванди становив для тест-зразків № 1, 2 та 3: 2,07; 3,90; 2,17% відповідно (табл. 2. 1). Рівень золи в сировині становив 4,86%, що не перевищує допустиму межу в 9% [17, 110].

Кількісне визначення БАР в екстрактах лаванди, а саме загального вмісту фенольних сполук та флавоноїдів, проводили спектрофотометричним методом (табл. 2.1). В екстрактах ідентифіковано терпеноїди (ліналоол, лінілілацетат та сліди 1,8-цинеолу), флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин) та гідроксикоричні кислоти (розмаринова, хлорогенова). Сумарний вміст фенольних речовин становить 2,02-2,60 мг/г, флавоноїдів – 1,46-3,17 мг/г.

У подальших дослідженнях використовували експериментальні тест-зразки: тест-зразок № 1 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною; тест-зразок № 2 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом); тест-зразок № 3 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом).

2.3 Матеріали та методи дослідження

Під час виконання дисертаційної роботи були використані сучасні фармакологічні, біохімічні, мікробіологічні, токсикологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

На першому етапі досліджень здійснено аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні. Аналіз асортименту ЛЗ на основі сировини лаванди проводився за допомогою узагальнення, структурного, логічного, графічного методів з використанням даних Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційного ресурсу «Tabletki.ua», сайтів аптечних мереж, а також сайту електронної комерції «iHerb» [106].

Оскільки головним критерієм потенційного ЛП є безпека, перед початком експериментального вивчення протизапальної активності тест-зразків трави лаванди вузьколистої було проведено визначення їхньої гострої токсичності. Експериментальні дослідження проводили у Навчально-науковій тренінговій лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ, що сертифікована ДП «Харківстандартметрологія» (посвідчення від 06.08.2021 № 01-0084).

З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD₅₀ гостру токсичність тест-зразків лаванди вивчали на 48-ми статевозрілих білих мишах масою 19-21 г за одноразового внутрішньошлункового уведення у широкому спектрі доз, відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України [112-113]. Під час експерименту миші знаходилися у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ. Тварин утримували в окремих кімнатах з контрольованими параметрами мікроклімату (температура повітря +20-24°C, вологість 45-65%, світловий режим «12 годин день/ніч»), у стандартних пластикових клітках по 6 голів у кожній. Провітрювання кімнати та стерилізація повітря за допомогою кварцевої лампи здійснювалися щоденно. Миші мали вільний доступ до води. Для пиття використовували відстояну водопровідну воду з поїлок. Тварин годували гранульованим повнораціонним комбікормом для мишей і щурів, ТМ «ГОРА» (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами проводили у відповідності до стандартних операційних процедур та згідно з рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [114].

Після акліматизації тривалістю 7 днів та до експериментального нагляду тварин розподілили на групи. До початку експерименту мишам нанесли маркування від 1 до 48. До експериментальних груп були відібрані тільки здорові тварини. Тварини, які не відповідали критеріям включення у дослідження, були виключені з відібраних протягом періоду акліматизації. Групи були сформовані методом рандомізації (випадкового відбору) з використанням маси тіла як головної ознаки (відхилення маси тварин між та

всередині груп не перевищувало $\pm 10\%$). Для проведення експерименту з вивчення гострої токсичності мишей розподілили на 4 груп по 12 тварин (6 самців, 6 самиць) у кожній. Перед уведенням тест-зразків тварини голодували протягом 4 годин. Досліджувані тест-зразки вводили в максимальній дозі 4 класу токсичності, що є лімітуючою дозою, яка здатна викликати токсичну дію: за внутрішньошлункового уведення ця доза дорівнює 5000 мг/кг. Тест-зразки у вигляді водного розчину вводили через металевий зонд з розрахунку 0,2 мл/10г маси тіла мишей внутрішньошлунково [113]. Тваринам групи негативного контролю вводили воду в еквівалентному розрахунку.

Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через 2 год після уведення тест-зразків. За тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, що дає можливість оцінити токсичну дію досліджуваних екстрактів лаванди на організм експериментальних тварин. Спостерігали за масою (вихідні дані, 3, 7 і 14 доба), за поведінкою тварин після уведення тест-зразків (зовнішнім виглядом, диханням, слиновиділенням, сечовипусканням, екскретамі, споживанням кормів тваринами), за добовим споживанням корму та води – на 7 та 14 добу. Після закінчення терміну спостереження, тварин піддавали евтаназії під легким хлороформним наркозом шляхом шийної дислокації.

Макроскопічне дослідження включало: зовнішній огляд тварин, огляд внутрішніх органів грудної (серце, легені, тимус) та черевної порожнини (печінка, селезінка, нирки, наднирники, сім'яники/яєчники) [113].

Після макроскопічного обстеження внутрішніх органів, їх зважували (ваги AD300) та розраховували коефіцієнти маси (КМ, %) внутрішніх органів тварин за формулою (2.1):

$$KM_{\text{органу}} = \frac{m_{\text{органу}}}{M_{\text{тварини}}} \times 100\% \quad (2.1)$$

Дизайн дослідження гострої токсичності трьох тест-зразків субстанції трави лаванди вузьколистої на мишах обох статей наведено у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Дизайн дослідження гострої токсичності тест-зразків трави лаванди
вузьколистої на мишах обох статей**

Експериментальні групи	Шлях введення	Стать тварин	Кількість тварин щури/миші	Доза, мг/кг	Динаміка маси тіла/ макроскопічні дослідження
Негативний контроль	Внутрішньо-шлунковий, одноразово	самці/самиці	6/6	розчинни к	3, 7, 14 доба/ 14 доба
Тест-зразок № 1			6/6	5 000	
Тест-зразок № 2			6/6	5 000	
Тест-зразок № 3			6/6	5 000	

На основі отриманих даних встановлювали середньолетальні дози сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої та визначали клас токсичності.

Для статистичного оброблення отриманих даних (маса тіла) використовували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку; оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за допомогою ANOVA RM та критерію Данета. Порівняння проводили з групою негативного контролю. Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів представляли у вигляді медіани, верхньої та нижньої кватилів. Оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за методом Крускала-Уолліса та критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з групою негативного контролю [72, 115].

На наступному етапі роботи було досліджено фармакологічну активність (антимікробну, протизапальну, мембранопротекторну, анальгетичну) експериментальних тест-зразків лаванди.

Дослідження антимікробної активності тест-зразків естрактів лаванди та їх впливу на здатність руйнувати біоплівки або запобігати утворенню

біоплівки мікробних культур в умовах *in vitro* проведені на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України». Мікробіологічні властивості тест-зразків екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень. Розчинники – фізіологічний розчин, 40 та 70 % розчини етанолу. Тест-штами – еталонні штами з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 5055, *Candida albicans* ATCC 885-653. Визначення проводили відповідно до вимог [116-117], як описано нами раніше [17].

Дослідження впливу на здатність руйнувати біоплівки та запобігати утворенню біоплівок в умовах *in vitro* (тест-зразки у концентрації 1 мг/мл). Для дослідження здатності штамів до утворення біоплівок чисті культури референс-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* засівали на живильний агар та інкубували в термостаті 24 год за температури 37°C (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*). Змиви з агарних культур проводили додаванням 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і доводили до стандарту каламутності з урахуванням кількості 10^9 м.т. / см³. Дослідження проводили відповідно до методики, наведеної у літературі [118-121].

У контрольні варіанти (лунки) замість тест-зразків вносили стерильну воду (200 мкл). Через 24 год експозиції лунки тричі промивали 200 мкл дистильованої води та визначали кількість адгезованих клітин спектрофотометричним методом. Ступінь руйнування біоплівки (%) визначали як різницю між адгезією клітин у необроблених і оброблених досліджуваними сполуками лунках полістиролового планшета.

Визначення ефективної концентрації під час вивчення антимікробної активності тест-зразків (метод дифузії в агар). Тест-зразки досліджували у широкому спектрі концентрацій (10, 30 і 60 мкг/мл). Досліди проводили загальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» [117]. За рекомендаціями ВООЗ [122] як тест-

мікроорганізми використовували еталонні штами з типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 5055, *Candida albicans* ATCC 885-653. Приготування суспензії мікроорганізмів проводили на приладі Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі – 540 нм) згідно з інструкцією № 163 – 2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій». Мікробне навантаження складало 107 мікробних клітин на 1 мл середовища і визначалось за стандартом McFarland [123]. Для дослідів брали 18-24-годинну культуру мікроорганізмів. Синхронізацію культур проводили за температури 4°C. Для вирощування культур мікроорганізмів та проведення досліджень використовували відповідні живильні середовища, зазначені у Національній частині ДФУ [110]. Чистоту кожної культури мікроорганізму було підтверджено за типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Розплавлене агарове поживне середовище охолоджували до 45°C, розливали нижнім шаром у чашки Петрі в об'ємі 10 мл. Після застигання агару на ньому розміщували п'ять стерильних циліндрів з неіржавної сталі висотою 10 мм і внутрішнім діаметром 8 мм, навколо яких розливали другим шаром середовище в об'ємі 15 мл, засіяне відповідними культурами мікроорганізмів. Мікробне навантаження складало 1×10^7 колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 мл середовища. Після застигання верхнього шару агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в утворені лунки вносили тест-зразок з урахуванням їх об'єму (0,25-0,3 мл). Чашки Петрі витримували протягом 1 год за кімнатної температури, після чого поміщали у термостат і проводили інкубацію протягом 24 год за температури 37°C. Рівень антимікробної активності речовин реєстрували за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним препаратом, оцінюючи його за шкалою: діаметр зони затримки росту мікроорганізму < 14-15 мм – стійкий штам; 15-18 мм – слабо чутливий штам; >18 – чутливий

штам. Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики.

Визначення впливу тест-зразків лаванди на процеси біоплівкоутворення проводили у широкому діапазоні концентрацій (10-40 мкг/мл). Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводили за допомогою критерію χ^2 .

Отримані дані виражали у вигляді середнього (М) та мінімального та максимального значень (min-max) вибірки. Оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за критерієм Mann-Whitney. Порівняння проводили з контролем 1 та контролем 2. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [123].

Експериментальні дослідження протизапальної дії тест-зразків трави лаванди вузьколистої проводили на моделях запалення з перевагою ексудації (рис. 2.1). Враховуючи те, що запалення, викликане різними флогогенними агентами, відрізняється особливостями розвитку та факторами, які беруть участь у його генезі, доцільним було дослідити протизапальні властивості тест-зразків лаванди на моделях гострого запалення, індукованого різними флогогенами – карагеніном і зимозаном.

З метою встановлення умовно-терапевтичних доз тест-зразки лаванди при вивченні АЕА вводили внутрішньошлунково у широкому спектрі доз: 25, 50, 100 і 150 мг/кг протягом трьох днів до моделювання набряку у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини, останнє уведення здійснювали за пів години до уведення флогогенів. У цьому та подальших дослідженнях як препарати порівняння використовували «Диклофенак» (ПрАТ "Хімфармзавод «Червона зірка»", ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна), таб. 0,05 г у дозі 8 мг/кг і Кверцетин гран. 0,04г/1г в пакетах по 2 г (ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 50 мг/кг у вигляді водної суспензії в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини за пів години до індукції карагеніном або зимозаном. Як референс-препарат рослинного походження кверцетин було

обрано з урахуванням його доведеної протизапальної активності. Його механізм дії пов'язаний з пригніченням ліпооксигенази та блокуванням синтезу лейкотрієнів. Тваринам з групи контрольної патології вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість води. набряк викликали субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну фірми або 2% суспензії зимозану фірми «Sigma» (США). Виразність місцевої реакції оцінювали за співвідношенням величини об'єму лапи до та після введення флогогену [29]. Об'єм ураженої лапи (еквівалент кількості витісненої рідини (V , мл) при зануренні лапи тварини в колбу пристрою) вимірювали за допомогою плетизмометру LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) через 1, 3, 4, 6, 24 години після введення карагеніну або зимозану.

Під час експерименту тварини знаходилися у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ. Статевозрілих білих щурів-самців (160-200 г) утримували за контрольованої температури (22 ± 2 °C), забезпечували вільний доступ до їжі та питної води при світловому режимі 12/12 год світло/темрява [114]. Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій і Наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та № 95 від 16.02.2009 р., з дотриманням вимог Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice (GLP) [112, 124]. АЕА тест-зразків лаванди вузьколистої визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин у порівнянні з групою тварин контрольної патології, розраховували за формулою (2.2). та виражали у %.

$$A = \frac{(\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{д}})}{\Delta V_{\text{к}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

де $\Delta V_{\text{д}}$ і $\Delta V_{\text{к}}$ – різниця між лапами до та після введення карагеніну або зимозану в досліді (д) і контролі (к).

Дослідження проводили на 174 щурах-самцях масою 180-200 г. Дизайн дослідження наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Дизайн визначення АЕА експериментальних тест-зразків
лаванди вузьколистої на моделях запалення у щурів, викликаних
субплантарним введенням карагеніну або зимозану**

Експериментальні групи	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Умови дослід/уведення засобів, що досліджувалися	Вимірювання об'єму лапи, строк
1. Позитивний контроль	6/6		вода + карагенін/ вода + зимозан	1, 3, 4, 6, 24 години
2. Диклофенак натрію	6/6	8,0	Внутрішньошлунковоодноразово за пів години до уведення карагеніну/зимозану	
3. Кверцетин	6	50		
4. Тест-зразок №1	6/6	25	Внутрішньошлунково, 3 дні (останнє уведення - за пів години до уведення карагеніну/зимозану)	
	6/6	50		
	6/6	100		
	6/6	150		
5. Тест-зразок №2	6/6	25		
	6/6	50		
	6/6	100		
	6/6	150		
6. Тест-зразок №3	6/6	25		
	6/6	50		
	6/6	100		
	6/6	150		

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою стандартного пакету програм STATISTICA (версія 6,0). Отримані дані надано у вигляді середнього значення та його стандартної похибки або мінімального та максимального значень. Розподіл даних у досліджуваних вибірках на відповідність нормальному перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлко.

У випадку невідповідності нормальному розподілу даних у вибірках, що аналізувалися, міжгрупові відмінності визначали за допомогою непараметричного критерію Крускала-Уолліса (аналог дисперсійного аналізу). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [29].

У дослідженнях АЕА тест-зразків лаванди вузьколистої визначено екстракти-лідери та їх умовно-ефективні дози (тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг, тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг, тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг), які були використані у подальших дослідженнях.

Оскільки вивільнення медіаторів запалення за ексудації сприяє підвищенню проникності клітинних мембран, що призводить до подальших мембранодеструктивних процесів, доцільним було визначити мембраностабілізуювальну активність сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої [125].

Визначення мембранопротекторної дії екстрактів-лідерів лаванди проводили на моделі спонтанного гемолізу у щурів за методом F.C. Jager [126-127]. Метод базується на визначенні протягом години екстинції позаеритроцитарного гемоглобіну, який надходить до міжклітинного середовища внаслідок спонтанного лізису мембран еритроцитів та активації ПОЛ. Екстинція визначається при 540 нм [128-129]. Як референс-препарати були обрані кверцетин у дозі 50 мг/кг, силібор у дозі 100 мг/кг та вітамін Е у дозі 50 мг/кг, які є антиоксидантними препаратами з виразною мембранопротекторною та протизапальною дією [129]. Дослідження мембранопротекторної дії сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої були проведені на 45 безпородних щурах-самцях масою 180-210 г.

У наступній серії досліджень було проведено вивчення анальгетичної активності екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України на моделі вісцерального болю – оцтовокислих судом у мишей [129-130]. Досліджувані тест-зразки вводили піддослідним тваринам внутрішньошлунково в умовно-терапевтичних дозах у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80.

Моделю патологію відтворювали за допомогою больового хімічного подразника – 0,7% розчину оцтової кислоти, який вводили мишам внутрішньоочеревинно з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла. Тест-зразки, що досліджували, вводили піддослідним тваринам в умовно-терапевтичних дозах (тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг, тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг, тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг), анальгін (Дарниця, 500 мг, серія 0348) – у дозі ЕД₅₀ (50 мг/кг) протягом 5 діб, останній раз – за 1 год до уведення пірогену.

На тлі уведення розчину оцтової кислоти у тварин виникали «корчі» – судомні скорочення черевних м'язів, які супроводжувалися витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини. Кількість судом підраховували протягом 20 хв після уведення розчину оцтової кислоти. Анальгетичну активність засобів оцінювали за здатністю зменшувати кількість «корчів» протягом 20 хв у порівнянні з контрольними тваринами і виражали у відсотках. Дослідження були проведені на 30 безпородних білих мишах масою 16,0-19,0 г.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу електронних таблиць Excel, за допомогою програми “Statgraphics Plus v. 3.0.” та стандартного пакета статистичних програм «Statistica, V. 6,0» [131]. Використовували критерій Стюдента, непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу – критерій Крускала-Воліса, та критерій Мана-Вітні. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [115].

Наступний етап роботи передбачав поглиблене вивчення ефективності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на моделях запалення різного генезу в умовно-ефективних дозах, оскільки саме в цих дозах реєстрували максимальний протизапальний ефект (тест-зразок № 1 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною у дозі 100 мг/кг; тест-зразок № 2 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом) у дозі 150 мг/кг; тест-зразок № 3 – сухий екстракт трави лаванди вузьколистої,

отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом) у дозі 50 мг/кг.

Висока протизапальна активність тест-зразків лаванди вузьколистої, продемонстрована на моделях гострого запалення лапи у щурів, стала підґрунтям для подальшого дослідження їх ефективності за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном. Досліджувані екстракти-лідери вводили за три дні до моделювання локального набряку, внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої за допомогою твіну-80, в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини, третє введення здійснювали за пів години до введення флогогенного агенту та продовжували вводити після моделювання запалення протягом наступних 7 днів. Як референс-препарат використовували диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг. Його вводили у вигляді водної суспензії в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини за пів години до індукції карагену та протягом наступних 7 днів. Тварини групи контрольної патології отримували еквівалентний об'єм води внутрішньошлунково. Білих самців-щурів (180-200 г) утримували за контрольованої температури (22 ± 2 °C), забезпечували вільний доступ до їжі та питної води за світлового режиму 12/12 год (світло/темрява) [114]. Набряк викликали субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну (*Sigma*, США) [132]. Динаміку розвитку набряку та ефективність екстрактів-лідерів реєстрували на 1, 4 та 7 добу експерименту. Виразність місцевої реакції оцінювали за співвідношенням величини об'єму лапи до та після введення флогогенного агенту. Об'єм ураженої лапи (еквівалент кількості витісненої рідини (V, мл) при зануренні лапи тварини у колбу пристрою) вимірювали за допомогою плетизмометру LE7500 (*PANLAB*, Італія) на 1, 4 і 7 добу після введення карагеніну.

АЕА екстрактів-лідерів визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин у порівнянні з групою тварин контрольної патології, розраховували за формулою (2.3) та виражали в %.

$$A = \frac{(\Delta V_k - \Delta V_d)}{\Delta V_k} \times 100\% \quad (2.3)$$

де ΔV_d і ΔV_k – різниця між лапами до та після уведення карагеніну в досліді (д) і контролі (к).

Дослідження проводили на 30 щурах-самцях масою 180-200 г. Усіх тварин розподілили на 5 груп. Дизайн дослідження наведено у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Дизайн визначення АЕА екстрактів-лідерів лаванди на моделі набряку лапи щурів, викликаного субплантарним уведенням карагеніну

Експериментальні групи	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Умови дослід/уведення досліджуваних засобів	Вимірювання об'єму лапи, термін
1. Позитивний контроль	6		вода + карагенін	1, 4 і 7 доба
2. Диклофенак натрію	6	8,0	Внутрішньошлунково три дні до введення карагеніну та 7 діб після	
3. Тест-зразок №1	6	100	Внутрішньошлунково три дні до введення карагеніну та 7 діб після	
4. Тест-зразок №2	6	150		
5. Тест-зразок №3	6	50		

Вплив досліджуваних екстрактів-лідерів на стан неспецифічного імунітету оцінювали за динамікою процесу поглинання нейтрофілами

часточок латексу після їх сумісної інкубації. Гепаринізовану венозну кров, взяту з хвоста щурів під ефірним наркозом, розливали у пробірки по 0,1 мл, які містили по 0,1 мл 1% суспензії незабарвленого латексу з розміром частинок 1,5-2 мкм. Потім інкубували 45 хв у термостаті за t 37°C. По закінченні терміну інкубації готували мазки на скельцях з 0,2 мл інкубаційної суміші, висушували за t 37°C, фіксували у розчині Май-Грюнвальда, фарбували за Романовським-Гімзе, промивали під проточною водою, повторно висушували і мікроскопували під імерсією. Виразність фагоцитарної активності нейтрофілів оцінювали за показниками: фагоцитарний індекс (FI) – підраховували відсоток фагоцитуючих клітин на 100 нейтрофілів; фагоцитарне число (FU) – середня кількість часточок латексу, що поглинута одним нейтрофілом; інтегральний фагоцитарний індекс (IFI) – середня кількість часточок латексу на 100 нейтрофілів. Загальну кількість лейкоцитів підраховували у камері Горяєва (мікроскоп «Granum L3000»). Вплив препаратів на процеси ПОЛ та антиоксидантного захисту оцінювали відповідно за показниками ТБК-Р та активності каталази у сироватці крові [126, 133].

У наступній серії досліджували гепатопротекторну активність екстрактів-лідерів на моделі запалення, адекватній захворюванню людини. Відомо, що у народній медицині лаванда застосовується при захворюваннях печінки [134]. Тому поглиблене вивчення протизапальної дії тест-зразків екстрактів-лідерів лаванди ми продовжили на моделі жирової дистрофії печінки, яка характеризується альтерацією, ексудацією та проліферацією. Нами використано модель хронічного тетраклорметанового гепатиту у щурів [128]. Експериментальне пошкодження печінки викликали підшкірним введенням 50% олійного розчину тетраклорметану у дозі 0,2 мл/100 г 2 рази на тиждень протягом 45 діб. У якості референс-препаратів було обрано гепатопротектор рослинного походження кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг. Досліджувані засоби вводили у профілактично-лікувальному режимі за три доби до введення токсиканта внутрішньошлунково один раз на

добу протягом зазначеного терміну. Далі тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії, вилучали печінку та збирали кров для біохімічного дослідження [29].

Функціональний стан печінки при тетрахлорметановому гепатиті і курсовому введенні екстрактів-лідерів лаванди оцінювали за біохімічними показниками у сироватці крові: активністю маркерного ферменту цитолізу (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом холестеролу, загального білірубіну за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Для визначення ступеню ендогенної інтоксикації організму тварин у сироватці крові визначали вміст середніх молекул (СМ) та сечовини [127]. У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст вторинних продуктів ПОЛ, продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р), відновленого глутатіону (ВГ) та активність каталази [128]. З метою оцінки балансу окисно-відновлювальних процесів використовували коефіцієнт red/ox-балансу ($K_{red/ox}$), який розраховували як відношення сумарної кількості прооксидантів до сумарної кількості антиоксидантів [128-129], виражали у відносних одиницях вмісту прооксидантів (ТБК-Р) до добутку вмісту антиоксидантів (каталази та ВГ). За одиницю приймали значення величин, що визначали у інтактних тварин.

Морфологічні дослідження гепатотоксичної дії тетрахлорметану та коригуючого впливу на ці ефекти екстрактів-лідерів лаванди в умовно-ефективних дозах проводили у порівнянні з кверцетином у дозі 50 мг/кг. Досліджена морфоструктура печінки щурів з вихідною масою 170-200 г, яким протягом 45 діб вводили тетрахлорметан; печінка щурів, які на тлі тетрахлорметану отримували досліджувані тест-зразки лаванди або референс-препарат кверцетин у дозі 50 мг/кг [129]. Виведення щурів з експерименту проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом згідно з положеннями Європейської конвенції по захисту прав хребетних тварин, що використовуються для дослідження та інших наукових цілей [136]. Усього в експерименті використано 60 безпородних щурів обох статей

масою 180-200 г. Морфологічні дослідження проведені у ННПФ НФаУ за допомоги ст. н. співр. Лар'яновської Ю. Б. Відібрані зразки органів фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [134]. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Tour View.

Метою завершальної серії досліджень стало експериментальне вивчення токсикологічного профілю тест-зразків лаванди вузьколистої у хронічному експерименті для обґрунтування безпеки застосування у клінічній практиці. Експериментальні дослідження токсикологічних властивостей тест-зразків лаванди проведено на 48 білих нелінійних щурах обох статей масою 170-190 г та віком 5-6 місяців при щоденному внутрішньошлунковому уведенні протягом 90 діб. Тварин утримували в окремих кімнатах з контрольованими параметрами мікроклімату (температура повітря +20-24°C, вологість 45-65%, світловий режим «12 годин день/ніч») у стандартних пластикових клітках по 6 голів у кожній. Провітрювання кімнати та стерилізація повітря за допомогою кварцевої лампи здійснювалися щоденно. Тварини мали вільний доступ до води. Усіх тварин було розподілено на 4 дослідні групи по 12 тварин таким чином: 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини, що отримували внутрішньошлунково тест-зразки №1; 3 група – тварини, що отримували внутрішньошлунково тест-зразки №2; 4 група – тварини, що отримували внутрішньошлунково тест-зразки №3. Тест-зразки застосовували у дозі 100 мг/кг, що відповідають 1/50 показника ЛД₅₀ дослідних засобів.

Перед початком дослідження щурів зважували, рандомізували та наносили індивідуальні мітки. Далі усім тваринам проводили щоденне внутрішньошлункове уведення тест-зразків лаванди у дозі 100 мг/кг протягом 90 діб. Тестові зразки вводили у вигляді розчинів, які попередньо

виготовляли розчинюючи дозу засобу у необхідній кількості води очищеної. Інтактні тварини отримували воду очищену в еквівалентній кількості. Тварин виводили з досліду у два етапи по 6 голів з кожної групи: на 45 та 90 добу дослідження. При цьому щурів зважували, у них визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних метаболічних камер. Після закінчення терміну спостереження, тварин піддавали евтаназії під легким хлороформним наркозом шляхом шийної дислокації з метою отримання біоматеріалу для лабораторних і біохімічних досліджень. У зібраній сечі визначали загальні властивості (колір, прозорість, рН, щільність), вміст загального білка (ЗБ) (за реакцією з сульфосаліциловою кислотою), вміст глюкози (глюкозооксидазним методом) та досліджували сечовий осад. Далі проводили повний лабораторний аналіз крові загальноприйнятими гематологічними методами і визначали: вміст гемоглобіну та еритроцитів, кольоровий показник (КП), вміст лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Також у тварин визначали вміст креатиніну (за реакцією з пікриновою кислотою) [127] у крові та сечі. Для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували кліренс ендogenous креатиніну, використовуючи формулу (2.4):

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr} , \quad (2.4)$$

де C_{cr} – кліренс креатиніну;

U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі;

P_{cr} – концентрація креатиніну в плазмі крові;

V – добова кількість сечі.

Також у сироватці крові щурів за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна) визначали вміст сечовини (діацетилмонооксимним методом), ЗБ (біуретовим методом), вміст глюкози (глюкозооксидазним методом), активність маркерних ферментів цитолізу – АЛТ і АсАТ (методом Райтмана-Френкеля), вміст загального білірубину (методом

Йендрашека-Грофа), вміст холестеролу (модифікованим методом Лібермана-Бухарда) [126]. Оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за методом Крускала-Уолліса та критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з групою інтактного контролю [115].

У дисертаційній роботі усі дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій (Стефанов, 2001) і Наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та № 95 від 16.02.2009 р., з дотриманням вимог Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice (GLP) [112, 124] та згідно з правилами «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [135]. Догляд за тваринами проводили у відповідності до стандартних операційних процедур та згідно з рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [114]. Усі процедури з тваринами в експерименті були розглянуті та затверджені Комісією з біоетики НФаУ на предмет відповідності нормативним вимогам (Протокол Комісії з питань біоетики № 8 від 15.02. 2023 р.).

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну концепцію та розроблено дизайн проведення експериментальних досліджень.
2. Наведено стислу характеристику та властивості об'єктів дослідження – АФІ.
3. Наведено та опрацьовано методики мікробіологічних, фармакологічних, біохімічних, токсикологічних, гістоморфологічних та статистичних досліджень, що були застосовані під час виконання експериментальних випробувань.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ ТРАВИ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ

3.1 Дослідження LD₅₀ тест-зразків трави лаванди вузьколистості за внутрішньошлункового уведення статевозрілим мишам

При розробці нових ЛЗ оцінка токсичних властивостей речовини має вирішальне значення для захисту громадського здоров'я, оскільки вплив хімічних речовин може призвести до негативних наслідків для людини [136]. Крім того, на етапі доклінічних досліджень визначення параметрів гострої токсичності допомагають прийняти рішення про доцільність подальшого вивчення нової речовини [124]. Дослідження гострої токсичності на відповідних моделях тварин є невід'ємною частиною дослідження токсикологічного профілю нових субстанцій та ЛЗ [130]. Повідомлення про токсикологічні дослідження лаванди дуже обмежені [72].

З огляду на вищезазначене, на першому етапі фармакологічних випробувань стали дослідження з вивчення гострої токсичності експериментальних тест-зразків лаванди вузьколистості. Результати дослідження гострої токсичності тест-зразків лаванди за внутрішньошлункового уведення мишам наведено у табл. 3.1-3.4.

Тварини знаходились під постійним наглядом експериментатора, який щоденно реєстрував загальний стан тварин. Через 20-30 хв після введення усіх тест-зразків лаванди в дозі 5000 мг/кг у тварин спостерігали зниження рухової активності. Характер та інтенсивність рухової активності залежали від кожної тварини окремо та статі (самки більш рухливі, ніж самці). Усі ці ознаки зникали через 3-5 годин, у подальшому стан піддослідних тварин не відрізнявся від поведінки тварин із групи негативного контролю.

Подальші спостереження за тваринами у ранкові години протягом 14 діб свідчили про те, що усі тварини були активними, охайними, мали задовільний

апетит, адекватно реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі, порушення дихання й судоми не спостерігали. При зовнішньому огляді усі дослідні та контрольні щури на 14 добу експерименту були нормальної вгодованості. Шерстний покрив охайний, сухий, щільно прилягав до тіла. Регіональні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Слизова оболонка ротової порожнини рожева, гладенька, блискуча. Язик вільно поміщався в ротовій порожнині, без нальоту. Слизова оболонка носа гладенька, блискуча, навколо носа виділень немає. Анальний отвір не забруднений, фекальні маси сформовані. Вагінальний отвір чистий. Обидва яєчка розташовані в мошонці, рухливі. Мошонка рожева, нормального кровонаповнення, розмір її обмежений розміром яєчок.

Загибелі тварин за весь період спостереження не зареєстровано. Результати дослідження летальних ефектів тест-зразків лаванди наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Дослідження летальних ефектів за внутрішньошлункового уведення
тест-зразків лаванди вузьколистий на мишах обох статей**

№ з/п	Експериментальні групи	Доза, мг/кг	Летальний ефект, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
			самці	самиці
1.	Негативний контроль	—	0/6	0/6
2.	Тест-зразок № 1	5000	0/6	0/6
3.	Тест-зразок № 2	5000	0/6	0/6
4.	Тест-зразок № 3	5000	0/6	0/6

Відповідно до методичних рекомендацій [113], важливим показником токсичної дії ЛЗ є вплив на масу тварин. Результати оцінки приросту маси тіла тварин наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Результати впливу тест-зразків лаванди вузьколистий на динаміку
маси (г) тіла мишей (самців/самиць) за внутрішньошлункового
уведення ($M \pm m$), $n=6$**

Групи тварин	Маса тіла мишей, г			
	вихідна	3 доба	7 доба	14 доба
самці				
Негативний контроль	27,23 $\pm$ 0,65	27,75 $\pm$ 0,56	28,70 $\pm$ 0,54	29,70 $\pm$ 0,61
Тест-зразок № 1	27,07 $\pm$ 0,51	27,25 $\pm$ 0,54	28,17 $\pm$ 0,56	29,50 $\pm$ 0,58
Тест-зразок № 2	27,70 $\pm$ 0,36	27,87 $\pm$ 0,37	28,68 $\pm$ 0,50	29,60 $\pm$ 0,55
Тест-зразок № 3	27,67 $\pm$ 0,43	27,88 $\pm$ 0,37	28,45 $\pm$ 0,39	29,52 $\pm$ 0,35
самиці				
Негативний контроль	23,47 $\pm$ 0,84	23,38 $\pm$ 0,79	24,20 $\pm$ 0,76	25,42 $\pm$ 0,78
Тест-зразок № 1	23,08 $\pm$ 1,05	23,12 $\pm$ 1,02	24,13 $\pm$ 0,95	25,13 $\pm$ 0,98
Тест-зразок № 2	23,57 $\pm$ 0,92	23,60 $\pm$ 0,88	24,47 $\pm$ 1,05	25,92 $\pm$ 1,17
Тест-зразок № 3	23,80 $\pm$ 0,67	23,97 $\pm$ 0,74	24,77 $\pm$ 0,66	25,90 $\pm$ 0,52

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Спостереження свідчать, що приріст маси тіла мишей у всіх дослідних групах був достатнім, не виходив за межі значень групи негативного контролю як у самців, так і у самиць. Отже, введення тест-зразків лаванди у дозі 5000 мг/кг не впливало на приріст маси тіла, що свідчить про відсутність у них токсичних властивостей.

При макроскопічному дослідженні тимус дещо варіював за розміром, конусоподібної форми з чіткими двома частками, блискучий, м'який на дотик,

сіро-рожевого кольору. Легені блідо-рожеві, без спайок між листками плеври, займали всю плевральну порожнину. Серце звичайної конфігурації, розміру, з типовим розташуванням коронарних артерій та вен. Поверхня епікарду без особливостей, міокард на розрізі щільний. Очеревина прозора, гладенька.

У порожнині стороннього вмісту не знайдено. Печінка рівномірно червоно-коричневатого кольору, всі частки вільно розділяються, капсула не напружена, краї часток не округлені, поверхня органу гладенька, без вузликових утворень. Підшлункова залоза має вигляд слабо розгалуженого пухкого тяжа, паренхіма залози блідо-рожево-жовтуватого кольору, без ознак крововиливів, склерозу та жирових некрозів. Селезінка упруга, повнокровна, червоно-вишневого кольору. Капсула нирок легко знімається, на розрізі органу чітко видно щільні, зі збереженим малюнком шари. Наднирники зорозові не змінені. Слизова оболонка золотистого відділу шлунку має характерний рельєф смужок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Слизова оболонка різних відділів кишечника звичайна за кольором, вміст відповідає відділам. Яєчки, придатки яєчок, передміхурова залоза та сім'яні пухирці, яєчники, матка без патології.

Розрахунок та подальший аналіз показників коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин підтвердив, що внутрішньошлункове одноразове введення експериментальних тест-зразків лаванди вузьколистої не призвело до їх зміни порівняно з тваринами групи негативного контролю як у самців, так і у самок. Показники знаходяться в межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність негативного впливу на загально-трофічні процеси тварин (табл. 3.3).

Таким чином, на підставі отриманих даних, можна зробити висновки, що одноразове внутрішньошлункове уведення водного та двох спиртових екстрактів лаванди у дозі 5000 мг/кг білим мишам не призводить до змін фізіологічного стану тварин, маси тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволяє віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), табл. 3.4.

Таблиця 3.3

**Вплив тест-зразків лаванди вузьколистої на коефіцієнти маси
внутрішніх органів мишей (самців/самиць), n=6, $\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$**

Внутрішні органи	Групи тварин			
	Негативний контроль	Тест-зразок № 1	Тест-зразок № 2	Тест-зразок № 3
самці				
Печінка	5,39 (5,08÷5,71)	5,52 (4,85÷6,67)	5,15 (4,44÷5,55)	5,13 (4,70÷5,52)
Нирки	1,41 (1,17÷1,82)	1,43 (1,25÷1,48)	1,37 (1,20÷1,54)	1,41 (1,15÷1,59)
Серце	0,51 (0,41÷0,58)	0,52 (0,46÷0,58)	0,48 (0,42÷0,54)	0,50 (0,42÷0,56)
Легені	0,69 (0,66÷0,79)	0,73 (0,59÷0,86)	0,75 (0,59÷1,02)	0,77 (0,61÷1,05)
Селезінка	0,66 (0,61÷0,71)	0,64 (0,57÷0,75)	0,70 (0,58÷0,75)	0,67 (0,59÷0,74)
Тимус	0,222 (0,170÷0,272)	0,205 (0,175÷0,255)	0,219 (0,180÷0,248)	0,219 (0,135÷0,256)
Сім'яники	0,60 (0,55÷0,63)	0,62 (0,56÷0,68)	0,63 (0,58÷0,67)	0,62 (0,43÷0,69)
самиці				
Печінка	5,11 (4,17÷5,65)	5,21 (4,58÷5,89)	5,05 (4,44 ÷5,73)	5,16 (4,67÷5,73)
Нирки	1,07 (0,91÷1,26)	1,06 (0,97÷1,29)	1,00 (0,84÷1,34)	1,04 (0,93÷1,11)
Серце	0,46 (0,38÷0,69)	0,46 (0,42÷0,54)	0,48 (0,38÷0,66)	0,46 (0,42÷0,49)
Легені	0,90 (0,61÷1,06)	0,92 (0,78÷1,02)	0,89 (0,66÷1,16)	0,94 (0,80÷1,17)
Селезінка	0,70 (0,60÷0,85)	0,69 (0,57÷0,83)	0,69 (0,57÷0,78)	0,71 (0,58÷0,81)
Тимус	0,230 (0,185÷0,291)	0,233 (0,190÷0,317)	0,231 (0,200÷0,266)	0,232 (0,181÷0,293)

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3.4

**Середньолетальні дози тест-зразків лаванди вузьколистої при
внутрішньошлунковому шляху введення білим безпородним мишам**

Дослідна група	LD ₅₀ , мг/кг
Тест-зразок № 1	V клас (практично нетоксичних речовин), >5000 мг/кг
Тест-зразок № 2	
Тест-зразок № 3	

Проведені дослідження узгоджуються з даними інших дослідників, які демонструють, що LD₅₀ препаратів з лаванди знаходиться в межах 2000-5000 мг/кг, тобто відноситься до V класу токсичності (2000 мг/кг < LD₅₀ < 5000 мг/кг) [72]. У перспективі подальших досліджень доцільно вивчення місцевоподразнювальної дії та хронічної токсичності, що дозволить визначити потенційний вплив досліджуваних екстрактів на фізіологічні та біохімічні зміни в органах тварин після повторних уведенень.

Висновки до розділу 3

1. Експериментально доведено, що внутрішньошлункове уведення сухих екстрактів трави лаванди у дозі 5000 мг/кг не призводило до летальності та не впливало на загально-трофічні процеси у мишей. Макроскопічний огляд внутрішніх органів та аналіз показників коефіцієнтів їх маси підтвердив, що внутрішньошлункове одноразове уведення тест-зразків екстрактів трави лаванди білим мишам не призводить до патологічних змін як у самців, так і у самиць. Коефіцієнти маси органів знаходилися у межах норми та не мали статистично значущих відмінностей порівняно з тваринами групи негативного контролю.

2. Результати дослідження гострої токсичності демонструють, що одноразове внутрішньошлункове уведення тест-зразків лаванди у дозі 5000 мг/кг не призводить до патологічних змін фізіологічного стану тварин, що дозволяє віднести досліджувані сухі екстракти трави лаванди вузьколистої до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.151> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).

2. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Study of the acute toxicity profile of *Lavandula Angustifolia* extracts /*Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків)*. – Харків: НФаУ, 2024. – С. 255-256.

3. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Koshova O.Yu. Study of acute toxicity of narrow-leaved lavender herb dry extracts following intraperitoneal administration in mice / *Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів / Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines* : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю (21 листоп. 2024 р., м. Харків) – Харків : НФаУ, 2024. – С. 9-10.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ

Аналіз наукових джерел, присвячених питанням утворення, функціонування та значення мікробних біоплівки, дозволяє стверджувати, що їх формування відіграє значну роль у патогенезі великої кількості інфекційних хвороб людини і тварин, спричинених різними мікроорганізмами, такими як стафілококи, стрептококи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* та інших [137-138]. Для асоційованої інфекції, зумовленої плівкоутворювальними штамми патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерний атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії й нерідко перехід у хронічну форму. Плівкоутворення можна вважати одним із додаткових факторів патогенності мікроорганізмів [139]. Так, здатність до утворення плівок штамми патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів лежить в основі збільшення антибіотикорезистентності. До того ж у складі біоплівки бактерії набувають більшої стійкості до умов довкілля, зокрема до мікроорганізмів-антагоністів, які є представниками сапрофітної флори макроорганізму. Отже, вивчення біоплівок, особливостей їх формування та терапії інфекцій, обумовлених плівкоутворювальними штамми, також є одним із важливих питань сучасної медицини і фармації [17].

4.1 Експериментальне порівняльне дослідження хімічного складу та антимікробного потенціалу сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої

Відомо, що ефірна олія лаванди має бактерицидні й радіопротекторні властивості, містить широкий спектр БАР. Тому, на наступному етапі представляло інтерес дослідити антимікробну активність оригінальних сухих

екстрактів трави лаванди вузьколистий та їх впливу на здатність руйнувати біоплівки мікробних культур або запобігати їх утворенню в умовах *in vitro*.

Результати мікробіологічних досліджень, наведені у табл. 4.1, свідчать, що експериментальні тест-зразки екстрактів лаванди виявили різний ступінь антимікробної активності. Найбільш високу чутливість до тест-зразків виявили грамнегативні культури *E. coli* та *P. aeruginosa*, про що свідчать рівні мінімальної інгібіторної концентрації (МІК) – 62,5 мкг/мл, а також гриби роду *Candida* (МІК – 31,25 мкг/мл).

Таблиця 4.1

**Антимікробна активність тест-зразків сухих екстрактів трави
лаванди вузьколистий, М (min-max)**

Тест-зразки	Мінімальна інгібіторна концентрація, мкг/мл				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> NCTC 885- 65
№ 1	125 (62,5-250)	На рівні контролю	На рівні контролю	На рівні контролю	На рівні контролю
№ 2	125 (62,5-250)	62,5 (31,25-125)	На рівні контролю	62,5 (31,25-125)	31,25 (15,6-62,5)
№ 3	125 (62,5-250)	62,5 (31,25-125)	125 (62,5-250)	125 (62,5-250)	31,25 (15,6-62,5)
Контроль 1	1:2	1:2	1:1	1:1	1:4
Контроль 2	1:2	1:2	1:1	1:1	1:4

Примітка. Наведені дані є середніми значеннями результатів трикратних визначень антимікробної активності препаратів відносно кожної культури мікроорганізму. Контроль 1 – розчин етанолу 40%; контроль 2 – розчин етанолу 70%.

У другій серії дослідів було вивчено вплив тест-зразків екстрактів лаванди на здатність руйнувати біоплівки та запобігати утворенню біоплівок мікробних культур в умовах *in vitro* (табл. 4.2-4.5) трикратно. Значення ОП<0,5 розцінювали як низьку здатність до плівкоутворення, 0,5-1 – як середню і ОП >1 – як високий показник.

Таблиця 4.2

Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на бактеріальні біоплівки *S. aureus* (% , $M \pm m$)

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест-зразки лаванди вузьколистої, OD		
		№ 1	№ 2	№ 3
0,06±0,01	0,19 ± 0,01	Через 1 добу		
		0,26 ± 0,03*	0,11 ± 0,02*	0,24 ± 0,03*
		Через 2 доби		
		0,32 ± 0,02*	0,22± 0,01*	0,28 ± 0,01*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1

Таблиця 4.3

Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на бактеріальні біоплівки *E. coli* (% , $M \pm m$)

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест-зразки лаванди вузьколистої, OD		
		№ 1	№ 2	№ 3
0,06±0,01	0,15 ± 0,01	Через 1 добу		
		0,27 ± 0,03*	0,17 ± 0,02*	0,25 ± 0,01*
		Через 2 доби		
		0,32 ± 0,02*	0,16± 0,01*	0,26 ± 0,03*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Таблиця 4.4

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу
тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на
бактеріальні біоплівки *P. aeruginosa* (% , $M \pm m$)**

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест-зразки лаванди вузьколистої, OD		
		№ 1	№ 2	№ 3
0,06±0,01	0,18 ± 0,01	Через 1 добу		
		0,24 ± 0,03*	0,12 ± 0,01*	0,23 ± 0,01*
		Через 2 доби		
		0,31 ± 0,02*	0,20± 0,03*	0,27 ± 0,03*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Таблиця 4.5

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу
тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на
бактеріальні біоплівки *K. pneumoniae* (% , $M \pm m$)**

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест-зразки лаванди вузьколистої, OD		
		№ 1	№ 2	№ 3
0,06±0,01	0,15 ± 0,01	Через 1 добу		
		0,29 ± 0,03*	0,19 ± 0,01*	0,33 ± 0,03*
		Через 2 доби		
		0,36 ± 0,02*	0,22± 0,03*	0,24 ± 0,03*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Згідно з результатами дослідження, здатність до інгібіції формування біоплівок продемонстрував тест-зразок №2 щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Найвища антибіоплівкоутворювальна активність також була зареєстрована у тест-зразка №2 і склала відповідно до *S. aureus* – 57,8 %, $p < 0,001$, *P. aeruginosa* – 66,7 %, $p < 0,001$. Тест-зразки №1 і 3 не викликали уповільнення формування біоплівок.

Під час дослідження впливу на руйнування біоплівок (2-а доба) було встановлено, що внесення експериментальних тест-зразків до планшета зі сформованими біоплівками не супроводжувалося зміною коефіцієнта пропускання світла, що свідчило про нездатність екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл руйнувати біоплівки мікроорганізмів. Отже, додавання тест-зразка №2 до культур *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* достовірно ($p < 0,001$) супроводжується уповільненням формуванням біоплівок *S. aureus* та *P. aeruginosa* у дослідженій концентрації.

З метою пошуку ефективної концентрації у визначенні антимікробної активності у наступній серії роботи були досліджені тест-зразки лаванди у концентраціях 10, 30 і 60 мкг/мл. Результати мікробіологічних досліджень показали, що досліджувані тест-зразки виявили широкий спектр антибактеріальної активності (табл. 4.6).

Проведені дослідження стали підставою для подальшого вивчення екстрактів трави лаванди вузьколистої на процеси біоплівкоутворення у широкому діапазоні концентрацій (10-40 мкг/мл) (табл. 4.7-4.9).

Таблиця 4.6

**Антимікробна активність тест-зразків сухих екстрактів трави
лаванди вузьколистої у концентраціях 10, 30 і 60 мкг/мл**

Тест-зразок	Концент-рація, мкг/мл	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
		грампозитивні бактерії		грамнегативні бактерії			гриби
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. albicans</i>
№ 1	10	17	18	0	0	0	16
	30	19	17	0	0	0	19
	60	20	22	14	0	0	20
№ 2	10	18	17	14	14	0	21
	30	20	19	14	14	15	20
	60	22	20	16	15	16	24
№ 3	10	18	20	14	14	14	22
	30	23	22	15	15	16	23
	60	25	24	15	17	16	26
Контроль 1		15	14	15	14	14	17
Контроль 2		16	15	15	15	15	19

Примітки: наведені дані є середніми значеннями результатів трикратних визначень антимікробної активності препаратів відносно кожної культури мікроорганізму

1. контроль 1 – розчин етанолу 40 %;
2. контроль 2 – розчин етанолу 70 %.

Таблиця 4.7

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу
тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на
бактеріальні біоплівки *S. aureus* (% , $M \pm m$)**

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест- зразки	Оптична щільність, OD			
			10 мкг/мл	20 мкг/мл	30 мкг/мл	40 мкг/мл
Через 1 добу						
0,06±0,001	0,17±0,006	№1	0,080± 0,003*	0,075± 0,004*	0,071± 0,002*	0,080± 0,006*
		№2	0,090 ± 0,01*	0,072± 0,002*	0,082± 0,01*	0,101± 0,005*
		№3	0,081± 0,009*	0,086± 0,008*	0,082± 0,008*	0,087± 0,003*
Через 2 доби						
0,06±0,001	0,17±0,006	№1	0,1± 0,01*	0,093± 0,007*	0,089± 0,005*	0,088± 0,006*
		№2	0,1± 0,005*	0,095± 0,005*	0,101± 0,005*	0,102± 0,004*
		№3	0,115± 0,008*	0,115± 0,008*	0,116± 0,005*	0,156± 0,048*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Таблиця 4.8

**Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу
тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на
бактеріальні біоплівки *E. coli* (% , $M \pm m$)**

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест- зразки	Оптична щільність, OD			
			10 мкг/мл	20 мкг/мл	30 мкг/мл	40 мкг/мл
Через 1 добу						
0,06±0,01	0,16±0,004	№1	0,072± 0,005*	0,080± 0,007*	0,068± 0,005*	0,074± 0,002*
		№2	0,076± 0,001*	0,087± 0,023*	0,085± 0,007*	0,087± 0,003*
		№3	0,071± 0,002*	0,072± 0,005*	0,068± 0,005*	0,074± 0,002*
Через 2 доби						
0,06±0,01	0,16±0,004	№1	0,073± 0,005*	0,063± 0,002*	0,084± 0,005*	0,079± 0,005*
		№2	0,077± 0,002*	0,072± 0,009*	0,069± 0,003*	0,069± 0,002*
		№3	0,094± 0,0008*	0,110± 0,006*	0,103± 0,002*	0,104± 0,002*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Таблиця 4.9

Коефіцієнт пропускання живильного середовища у разі впливу тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на бактеріальні біоплівки *P. aeruginosa* (% , $M \pm m$)

Контроль 1 фосфатний буфер	Контроль 2 культури	Тест- зразки	Оптична щільність, OD			
			10 мкг/мл	20 мкг/мл	30 мкг/мл	40 мкг/мл
Через 1 добу						
0,06±0,01	0,18 ± 0,01	№1	0,076± 0,002*	0,075± 0,004*	0,079± 0,001*	0,081± 0,003*
		№2	0,077± 0,002*	0,076± 0,002*	0,088± 0,005*	0,095± 0,002*
		№3	0,068± 0,003*	0,067± 0,003*	0,068± 0,001*	0,076± 0,006*
Через 2 доби						
0,06±0,01	0,18 ± 0,01	№1	0,074± 0,005*	0,075± 0,012*	0,079± 0,007*	0,072± 0,004*
		№2	0,082± 0,008*	0,086± 0,009*	0,088± 0,015*	0,095± 0,011*
		№3	0,072± 0,008*	0,066± 0,007*	0,069± 0,005*	0,076± 0,007*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з контролем 1.

Таким чином, проведені дослідження обґрунтовують доцільність поглибленого фармакологічного вивчення сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, а також активності індивідуальних БАР, що входять до їх

складу, для уточнення їх ролі та можливої оптимізації екстракції. Прояв екстрактами антимікробної активності є перспективним як додаткова ланка у мультифакторній протидії симптомам неврологічного дефіциту [17].

4.2 Дослідження протизапальних властивостей тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої

Дані попередньої серії досліджень щодо встановленої виразної антимікробної дії сухих екстрактів лаванди вузьколистої мають важливе значення для реалізації їх протизапальної дії. Тому на наступному етапі роботи вивчали протизапальну активність тест-зразків лаванди за впливом на ексудативну фазу гострого запалення, викликаного різними флогогенами.

4.2.1 Експериментальне вивчення антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном

У першій серії експерименту досліджували протизапальні властивості тест-зразків екстрактів лаванди на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном. Ін'єкція карагеніну в лабораторних умовах викликає набряк лапи, що розвивається у дві фази: рання фаза, яка триває близько години і пов'язана з вивільненням гістаміну, серотоніну, брадикініну та простагландинів і відстрочена фаза, яка починається після першої години, зумовлена інфільтрацією поліморфноядерних лейкоцитів і продовженням генерації простагландинів [132].

Результати дослідження АЕА тест-зразків екстрактів лаванди наведені у табл. 4.10. Відповідно до отриманих даних, субплантарна ін'єкція карагеніну в стопу тварин викликала локальне запалення, максимум якого реєстрували на 3-4 год спостереження з подальшою спонтанною інволюцією процесу (табл. 4.10).

Уведення диклофенаку натрію за пів години до ін'єкції карагеніну запобігало розвитку набряку лапи в щурів (табл. 4.10). Активність референс-препарату була найвищою на 3-6 год спостереження, тобто під час найбільшого вивільнення простагландинів, що обумовлено механізмом дії диклофенаку натрію, який є неселективним інгібітором COX. Середня АЕА диклофенаку натрію склала 58% (табл. 4.10).

Тест-зразок № 1 за профілактичного уведення у дозах 25 і 50 мг/кг виявив помірну АЕА на рівні 36% і 33% відповідно. Дещо вищу активність тест-зразку №1 реєстрували у дозі 100 мг/кг – 50%. Збільшення дози до 150 мг/кг не приводило до підвищення активності. За АЕА тест-зразок №1 поступався референс-препарату, але на відміну від диклофенаку натрію водний екстракт лаванди виявив рівномірну протизапальну дію протягом усього терміну спостереження (табл. 4.10). Враховуючи, що водний екстракт лаванди містить достатню кількість флавоноїдів, АЕА цього засобу обумовлена кількома можливими механізмами. По-перше, флавоноїди можуть інгібувати ферменти, що беруть участь у синтезі прозапальних молекул, таких як простагландини, лейкотрієни та цитокіни (наприклад, TNF- α , IL-1 β , IL-6). Зокрема, вони можуть блокувати циклооксигеназу (COX-2) та ліпооксигеназу (LOX), які є ключовими ферментами у каскаді арахідонової кислоти, що призводить до утворення запальних ейкозаноїдів [29]. По-друге, флавоноїди є потужними антиоксидантами, здатними нейтралізувати активні форми кисню, що допомагає зменшити оксидативний стрес і запалення. Ці сполуки можуть виконувати функцію донорів водню або хелаторів металів, які беруть участь у генерації активних форм кисню. Завдяки цій властивості флавоноїди знижують рівень активних форм кисню, які ушкоджують клітини та підтримують розвиток запального процесу. Таким чином, їх дія сприяє пригніченню запалення та відновленню клітинного балансу [29].

Таблиця 4.10

Динаміка антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) і референс-препарату диклофенаку натрію на моделі набряку лапи у щурів, індукованого карагеніном, M(min÷max), n=6

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, год				Середнє значення АЕА, %
		1	3	4	6	
1	2	3	4	5	6	7
Контрольна патологія (карагенін)	ΔV, мл	0,96(0,66÷1,45)	2,11(1,29÷3,09)	2,46(1,47÷3,62)	1,58(1,0÷2,42)	—
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV, мл	0,59(0,57÷1,05)	0,66(0,49÷1,07)*	0,56(0,37÷0,97)*	0,60(0,48÷0,88)*	58
	АЕА, %	22	69	77	62	
Тест-зразок №1 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною						
Тест-зразок №1, 25 мг/кг	ΔV, мл	0,43(0,23÷0,64)*/#	1,58(1,10÷1,87)*/#	1,69(1,0÷1,98)*/#	1,06(0,72÷1,28)*/#	36
	АЕА, %	55	25	31	33	
Тест-зразок №1, 50 мг/кг	ΔV, мл	0,73(0,34÷1,06)	1,46(0,96÷1,83)*/#	1,72(0,99÷2,09)*/#	0,83(0,38÷1,09)*/#	33
	АЕА, %	24	31	30	47	
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	ΔV, мл	0,39(0,20÷0,70)*/#	1,16(0,84÷1,27)*/#	1,30(1,08÷1,55)*/#	0,80(0,72÷0,88)*/#	50
	АЕА, %	60	45	47	50	
Тест-зразок №1, 150 мг/кг	ΔV, мл	0,80(0,15÷1,19)	1,63(0,73÷1,99) #	2,28(1,18÷3,04) #	1,40(0,44÷2,09) #	14
	АЕА, %	16	23	7	11	

Продовження табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7
Тест-зразок №2 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом)						
Тест-зразок №2, 25 мг/кг	ΔV, мл	0,31(0,17÷0,47)*/#	1,84(1,44÷2,18) #	2,21(1,80÷2,80) #	1,20(0,60÷1,82) #	29
	АЕА, %	68	13	10	24	
Тест-зразок №2, 50 мг/кг	ΔV, мл	0,51(0,11÷0,86)*	2,00(1,23÷ 2,63)*	2,17(1,52÷2,86)*	1,22(0,42÷1,74)*	22
	АЕА, %	47	5	12	23	
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	ΔV, мл	0,87(0,56÷1,31)	2,13(1,57÷2,88) #	2,10(1,44÷2,51*)*	1,63(1,20÷2,28)*	–
	АЕА, %	9	–	15	–	
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	ΔV, мл	0,53(0,31÷0,95)*	0,96(0,45÷1,35)*	1,30(0,82÷1,72)*/#	0,63(0,49÷0,75)*	52
	АЕА, %	45	55	47	60	
Тест-зразок №3 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом)						
Тест-зразок №3, 25 мг/кг	ΔV, мл	0,42(0,05÷0,82)*/#	1,52(1,0÷2,28)*/#	1,96(1,66÷2,49)*/#	1,00(0,59÷1,80)*/#	35
	АЕА, %	56	28	20	37	
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	ΔV, мл	0,44(0,31÷0,60)*/#	1,51(1,10÷2,23)*/#	2,01(1,60÷2,44) #	1,00(0,51÷1,11)*/#	35
	АЕА, %	54	29	18	37	
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	ΔV, мл	0,82(0,49÷1,21)*/#	2,11(1,60÷2,59) #	2,34(1,92÷2,70) #	1,52(1,08÷2,11) #	6
	АЕА, %	15	-	5	4	
Тест-зразок №3, 150 мг/кг	ΔV, мл	0,66(0,28÷0,99)	2,08(1,15÷3,33) #	1,92(1,02÷3,02) #	1,31(0,92÷1,77) #	24
	АЕА, %	45	2	28	21	

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології (критерій Kruskal-Wallis);
2. # – відмінності статистично значущі відносно групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (критерій Kruskal-Wallis);
3. n – кількість тварин у групі;
4. АЕА, % – антиексудативна активність;
5. ΔV , мл – приріст набряку лапи щура.

По-третє, флавоноїди впливають на різні сигнальні шляхи, що регулюють запалення. Вони інгібують активацію NF-κB (ядерний фактор каппа-бі), ключового транскрипційного фактора, який контролює експресію генів, що кодують прозапальні цитокіни та інші медіатори запалення. Іншим вірогідним механізмом є імуномодулювальний механізм, тобто флавоноїди регулюють функцію таких клітин, як макрофаги, нейтрофіли та Т-лімфоцити, що відіграють важливу роль у розвитку запалення. Вони здатні зменшувати активацію та міграцію цих клітин до місця запалення, а також впливати на вироблення ними цитокінів. Завдяки мембраностабілізуючим властивостям флавоноїди можуть зменшувати вивільнення запальних медіаторів і ферментів з ушкоджених клітин [29].

Тест-зразок № 2 за профілактичного уведення виявив помірну АЕА у дозі 150 мг/кг, у середньому його активність склала 52%. Варто зазначити, що як і тест-зразок №1, тест-зразок №2 починав діяти з першої години спостереження (табл. 4.10), протягом експерименту його активність зростала і на шосту годину за ефективністю він не поступався дії препарату порівняння диклофенаку натрію.

Тест-зразок №3 у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг виявив помірну АЕА у середньому на рівні 35%, проте, на відміну від тест-зразка №1 і №2 найефективнішим він був у перші години спостереження – 56% і 54% відповідно (табл. 4.10). З підвищенням дози активність тест-зразку № 3 знижувалася: у дозі 150 мг/кг його активність у середньому дорівнювала 24% (45% у першу годину спостереження). Аналізуючи динаміку АЕА досліджуваних тест-зразків можна припустити, що провідним механізмом їхньої дії є вплив на медіатори ранньої фази запалення та, можливо на вивільнення лейкотриєнів, а не простагландинів, які відіграють провідну роль у карагеніновому запаленні. Помірна ефективність тест-зразків №2 і №3 вірогідно пов'язана з більшою концентрацією ліналоолу, ліналілацетату, лавандулолу і камфори – речовин, що екстрагуються етанолом та блокують

синтез лейкотрієнів і гістаміну саме на початковій стадії розвитку набряку [140].

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено помірні протизапальні властивості досліджуваних тест-зразків лаванди вузьколистої. Найбільш активну і стабільну АЕА продемонстрували тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг (50%) і тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг (52%). Тест-зразок №3 виявив помірну активність, причому його максимальна ефективність спостерігалася протягом першої години експерименту. На відміну від тест-зразків №1 і 2, які забезпечували стабільну рівномірну дію протягом усього терміну спостереження, дія тест-зразка №3 була менш тривалою. Така різниця у динаміці АЕА пояснюється як відмінностями у складі молекул, екстрагованих різними екстрагентами, так і різною концентрацією цих речовин.

4.2.2 Експериментальне вивчення антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого зимозаном

У наступній серії експерименту досліджено АЕА тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди і референс-препаратів на тлі гострого асептичного запалення лапи у щурів, індукованого субплантарним введенням зимозану. У розвитку запалення, індукованого зимозаном, лейкотрієни відіграють більш важливу роль, ніж простагландини, особливо на етапах активації клітин і посилення судинної реакції.

Відповідно до отриманих даних, максимальний набряк у групі позитивного контролю спостерігали у перші 2 години. У наступні терміни спостереження (3-4 год) відбувалося поступове зменшення набряку, в середньому до 0,66 ум. Од. (мл. витісненої рідини). Через 24 год спостерігалася значне зниження набряку до 0,38 ум. Од., що свідчить про спонтанне відновлення об'єму лапи тварин. Механізм розвитку набряку,

індукованого зимозаном, полягає у стимулюванні імунокомпетентних клітин через рецептори толл-подібних білків (TLR2 і TLR6) [141–144], що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β і фактор некрозу пухлин- α . Це викликає активацію каскаду цитокінів, що підвищують проникність судин і спричиняють міграцію імунних клітин у зону запалення. У розвитку цього запалення провідна роль належить лейкотрієнам і гістаміну, які сприяють посиленню ексудації та набряку [145].

Уведення референс-препарату диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню виразності запалення тільки на 3-4 годинах спостереження (табл. 4.11). На початкових етапах (0,5-2 год) набряк залишався на рівні контрольної патології. Через 24 год залишковий набряк складав 0,38 ум. од. Така динаміка активності референс-препарату цілком узгоджується з його механізмом дії, що полягає в інгібуванні циклооксигенази (COX-1 і COX-2) та відповідно, блокуванні синтезу простагландинів – ключових медіаторів запалення, що утворюються на більш пізній стадії запалення [146–148]. Середня АЕА препарату порівняння, яку визначали за площею під кривою ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) дорівнювала 33% (табл. 4.12).

За профілактичного застосування гранули кверцетину у дозі 50 мг/кг виявляли помірну антиексудативну дію, максимальна активність спостерігалася у перші дві години експерименту 46 % і 54 % відповідно (табл. 4.11), що підтверджує дані про антиліпоксигеназний механізм протизапальної дії засобу. У середньому АЕА препарату порівняння становила 43 % (табл. 4.12).

За введення тест-зразка №1 у діапазоні доз 25-150 мг/кг, найвиразнішу протизапальну активність спостерігали у групі тварин, яким вводили досліджуваний засіб у дозі 100 мг/кг. Статистично значуще зниження набряку лапи щурів під дією засобу реєстрували з другої години спостереження (табл. 4.11). У середньому АЕА ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) тест-зразка №1 склала 45% (табл. 4.12).

Таблиця 4.11

Динаміка антиексудативної активності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) і референс-препаратів на моделі набряку лапи у щурів, індукованого зимозаном, М(min÷max), n=6

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, години					
		0,5	1	2	3	4	24
1	2	3	4	5	6	7	8
Контрольна патологія (зимозан)	ΔV, мл	0,94 (0,60÷1,18)	0,89 (0,71÷1,09)	0,88 (0,78÷1,18)	0,60 (0,49÷0,73)	0,72 (0,39÷0,96)	0,38 (0,30÷0,57)
Кверцетин, 50 мг/кг	ΔV, мл	0,55 (0,41÷0,65)*	0,48 (0,40÷0,60)*	0,40 (0,34÷0,49)*	0,41 (0,24÷0,53)*	0,38 (0,22÷0,57)*	0,26 (0,12÷0,35)*
	АЕА, %	41	46	54	32	47	32
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV, мл	1,07 (1,01÷1,17)	1,03 (0,79÷1,13)	0,94 (0,73÷1,29)	0,36 (0,17÷0,61)*	0,38 (0,07÷0,61)*	0,38 (0,08÷0,88)
	АЕА, %	-13	-16	-7	41	47	-1
Тест-зразок №1 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною							
25 мг/кг	ΔV, мл	1,00 (0,73÷1,17)α	1,05 (0,94÷1,12)*/α	0,71 (0,51÷0,97)#/α	0,47 (0,23÷0,63)	0,58 (0,53÷0,64)#/α	0,24 (0,07÷0,47)
	АЕА, %	-6	-18	19	22	19	36
50 мг/кг	ΔV, мл	0,92 (0,86÷0,99)#/α	0,97 (0,87÷1,05)	0,92 (0,72÷1,04)*/#	0,74 (0,80÷0,82)*/#/ α	0,59 (0,35÷0,82) α	0,50 (0,38÷0,72) α
	АЕА, %	2	-9	-4	-22	18	-31
100 мг/кг	ΔV, мл	0,84 (0,74÷0,98)*	1,04 (0,81÷1,48)	0,50 (0,26÷0,60)*/#	0,36 (0,03÷0,64)#	0,37 (0,01÷0,79)*	0,17 (0,01÷0,44)*
	АЕА, %	10	-17	43	40	48	54
150 мг/кг	ΔV, мл	0,81 (0,56÷0,94)#/α	0,90 (0,56÷1,11) α	0,53 (0,34÷0,88) */#	0,47 (0,16÷0,86)	0,66 (0,43÷1,09) #/α	0,26 (0,01÷0,43)
	АЕА, %	14	-1	40	23	8	32

Продовження табл. 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8
Тест-зразок №2 – екстракт трави лаванди вузьколистій, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом)							
25 мг/кг	ΔV , мл	0,81 (0,57÷0,98)##/α	0,73 (0,51÷0,87)##/α	0,44 (0,20÷0,61)*/#	0,41 (0,23÷0,57)*	0,37 (0,07÷0,66)*	0,20 (0,08÷0,28)*
	АЕА, %	14	17	50	33	49	47
50 мг/кг	ΔV , мл	0,80 (0,65÷0,93)##/α	0,80 (0,78÷1,11)α	0,85 (0,57÷1,02)α	0,57 (0,47÷0,63)##/α	0,42 (0,32÷0,50)*	0,15 (0,01÷0,29)*
	АЕА, %	15	15	3	6	42	61
100 мг/кг	ΔV , мл	0,57 (0,35÷0,81)*/#	0,84 (0,77÷0,92)##/α	0,64 (0,60÷0,67)*/#/α	0,57 (0,48÷0,67)##/α	0,70 (0,51÷0,97)##/α	0,34 (0,01÷0,59)
	АЕА, %	40	6	28	6	23	10
150 мг/кг	ΔV , мл	0,48 (0,29÷0,74)*/#	0,46 (0,70÷0,87)*/#	0,45 (0,40÷0,79)*/#	0,30 (0,14÷0,78)*	0,23 (0,01÷0,88)*/#/α	0,13 (0,01÷0,28)*/#/α
	АЕА, %	49	48	49	50	68	66
Тест-зразок №3 – екстракт трави лаванди вузьколистій, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом)							
25 мг/кг	ΔV , мл	0,70 (0,50÷0,90)*/#/α	0,53 (0,21÷0,72)*/#	0,50 (0,31÷0,61)*/#	0,28 (0,20÷0,37)*/α	0,34 (0,01÷0,79)*	0,06 (0,01÷0,19)*/α
	АЕА, %	26	41	34	54	53	84
50 мг/кг	ΔV , мл	0,44 (0,23÷0,86)*/#	0,31 (0,15÷0,73)*/#	0,27 (0,12÷0,62)*/#	0,19 (0,01÷0,40)*/α	0,19 (0,01÷0,59)*	0,11 (0,10÷0,15)*/α
	АЕА, %	53	65	69	69	73	72

Продовження табл. 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8
100 мг/кг	ΔV , мл	0,96 (0,90÷1,07) #/α	0,94 (0,90÷0,99) α	0,87 (0,80÷0,98) α	0,64 (0,51÷0,78) #/α	0,61 (0,43÷0,78) #/α	0,39 (0,20÷0,55)
	АЕА, %	-1,5	-4	1	-5	15	-3
150 мг/кг	ΔV , мл	0,79 (0,64÷0,90) #/α	0,75 (0,61÷0,86) #/α	0,47 (0,35÷0,60) */#	0,45 (0,25÷0,70)	0,63 (0,47÷0,93) #/α	0,28 (0,01÷0,75)
	АЕА, %	16	15	47	26	12	27

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології (критерій Kruskal-Wallis);
2. # – відмінності статистично значущі відносно групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (критерій Kruskal-Wallis);
3. α – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину, 50 мг/кг, (критерій Kruskal-Wallis);
4. n – кількість тварин у групі;
5. АЕА, % – антиексудативна активність;
6. ΔV , мл – приріст набряку лапи щура.

**Протизапальна активність сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої
(*Lavandula angustifolia* Mill.) на моделі набряку лапи у щурів,
індукованого зимозаном, М(min÷max), n=6**

Групи тварин	Доза, мг/кг	AUC _{anti-inflam} , ум.од/год	АЕА, % (0,5-4 год)
Контрольна патологія	—	13,71 (10,15÷16,10)	—
Кверцетин	50 мг/кг	7,85 (6,45÷9,19)*	43
Диклофенак натрію	8 мг/кг	9,15 (3,54÷12,23)*	33
Тест-зразок лаванди №1	25 мг/кг	10,73 (8,61÷12,86)	21
	50 мг/кг	13,79 (9,87÷18,62)	—
	100 мг/кг	7,48 (2,02÷14,96)*	45
	150 мг/кг	11,36 (8,60÷16,61)	17
Тест-зразок лаванди №2	25 мг/кг	7,22 (5,08÷9,50)*	47
	50 мг/кг	8,25 (6,65÷9,44)*	40
	100 мг/кг	12,71 (7,27÷12,55)	11
	150 мг/кг	5,28 (2,51÷12,90)*/#/α	61
Тест-зразок лаванди №3	25 мг/кг	5,39 (0,37÷10,31)*/α	61
	50 мг/кг	3,91 (0,65÷8,08)*/#/α	71
	100 мг/кг	12,73 (11,15÷14,30)	7
	150 мг/кг	11,12 (7,04÷19,42)	19

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології (критерій Kruskal-Wallis);
2. # – відмінності статистично значущі відносно групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (критерій Kruskal-Wallis);
3. α – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину, 50 мг/кг (критерій Kruskal-Wallis);
4. n – кількість тварин у групі;
5. АЕА, % – антиексудативна активність.

Збільшення дози екстракта до 150 мг/кг не приводило до підвищення активності (табл. 4.11). Аналізуючи дані літератури відповідно до хімічного складу тест-зразка №1 можна припустити, що його протизапальна дія обумовлена наявністю флавоноїдів і терпенів, які інгібують вивільнення прозапальних медіаторів за рахунок стабілізації клітинних мембран та знижують оксидативний стрес, що є одним із ключових факторів розвитку запалення [149].

За профілактичного введення тест-зразка №2 реєстрували більш виразну протизапальну активність у порівнянні з тест-зразком №1. Виразність АЕА збільшувалася з підвищенням дози, проте не мала лінійного характеру. Так, у дозі 25 мг/кг АЕА тест-зразка №2 склала у середньому 47%, у дозі 50 мг/кг – 40% і дозі 150 мг/кг – 61% (табл. 4.12). Слід зазначити, що у дозі 150 мг/кг, але не в дозах 25 і 50 мг/кг, тест-зразок №2 демонстрував стабільне зниження набряку на усіх етапах дослідження (табл. 4.11). Висока й стабільна ефективність тест-зразка №2 вірогідно пов'язана з більшою концентрацією ліналоолу та ліналілацетату – речовин, що екстрагуються етанолом та блокують синтез лейкотрієнів і гістаміну саме на початковій стадії розвитку набряку [140]. За виразністю дії на тлі введення зимозану тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг достовірно переважав дію референс-препарату кверцетину (табл. 4.12).

Тест-зразок №3 також не виявив дозозалежної активності. Аналіз отриманих даних показав, що найбільшу активність цей екстракт виявляє у дозах 25 і 50 мг/кг (табл. 4.11), АЕА ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) яких склала відповідно 61% і 71% (табл. 5.12). Зі збільшенням дози активність тест-зразка №3 різко знижувалася. Найефективнішу та стабільну АЕА протягом усього періоду спостереження тест-зразок №3 продемонстрував у дозі 50 мг/кг (табл. 4.11). Висока концентрація етанолу на додаток до ліналоолу та ліналілацетату забезпечує вилучення таких біоактивних речовин, як лавандулол і камфора, які ефективно блокують прозапальні медіатори [149]. За виразністю дії на тлі

уведення зимозану тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг достовірно переважав дію референс-препарату кверцетину (табл. 4.12).

4.3 Дослідження мембраностабілізуючої активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої

4.3.1 Визначення впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз у інтактних щурів

Відповідно до отриманих даних під дією тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг, тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг відбувається зниження спонтанного гемолізу еритроцитів (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Вплив екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз еритроцитів за Ягером на інтактних щурах, ($M \pm m$), $n = 6$

Експериментальні групи	Виразність гемолізу, %	Активність, %
негативний контроль	$37,2 \pm 1,68$	—
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	$23,70 \pm 3,40^*$	36
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	$20,22 \pm 2,49^{*/\text{кв}}/\text{Е}$	43
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	$22,08 \pm 1,28^{*/\text{кв}}$	41
Кверцетин, 50 мг/кг	$31,28 \pm 4,50^*$	16
Вітамін Е, 50 мг/кг	$27,45 \pm 0,93^*$	26

Примітки:

1. * – відхилення достовірні до значень негативного контролю, $p < 0,05$;
2. Е – відхилення достовірні до значень вітаміну Е, $p < 0,05$;
3. кв – відхилення достовірні до значень кверцетину, $p < 0,05$;
4. n – кількість тварин у групі.

Найвищу активність визначено за застосування тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг, отриманого екстракцією водно-етанольним розчином 40%, який знижував гемоліз еритроцитів на 43 % ($p<0,05$) і тест-зразка №3 у дозі 150 мг/кг, отриманого екстракцією водно-етанольним розчином 70%, активність якого склала 41 % ($p<0,05$). Тест-зразок №1 виявив мембраностабілізувальну активність на рівні 36 % ($p<0,05$).

За виразністю мембраностабілізувальної активності тест-зразки №2 і 3 статистично достовірно перевершували дію референс-препарату кверцетину (табл. 4.13), а тест-зразок №2 – також і дію α -токоферолу на 17% ($p<0,05$).

Таким чином, на тлі спонтанного гемолізу еритроцитів у інтактних щурів визначено виражену мембраностабілізувальну активність тест-зразків №2 і 3, отриманих екстракцією водно-етанольним розчином 40 і 70%.

4.3.2 Визначення впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз еритроцитів на тлі гострого гепатиту у щурів, індукованого тетрахлорметаном

Метою наступної серії досліджень стало визначення мембраностабілізувальних властивостей тест-зразків лаванди, що досліджувалися, на тлі гострого гепатиту у щурів, індукованого тетрахлорметаном. Відповідно до результатів дослідження на тлі патології вираженість мембранопротекторної дії досліджуваних тест-зразків екстрактів лаванди виразно підвищувалася. Виразність гемолізу на тлі гострого гепатиту в групі тварин контрольної патології перевищувала таку у інтактних щурів у 2,07 рази ($p<0,05$). За виразністю дії усі тест-зразки лаванди вузьколистої перевищували активність референс-препарату кверцетину і були на рівні силібору (табл. 4.14).

Серед досліджуваних екстрактів трави лаванди вузьколистої найбільшу мембранопротекторну активність встановлено у тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг (63%, $p<0,05$), яка була на рівні силібору у дозі 100 мг/кг (55%, $p<0,05$) і перевищувала дію кверцетину у дозі 50 мг/кг.

Таблиця 4.14

Вплив екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої за Ягером на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном, ($M \pm m$), $n = 6$

Експериментальні групи	Виразність гемолізу, %	Активність, %
Інтактний контроль	$23,50 \pm 1,46$	—
Контрольна патологія (CCl_4)	$48,60 \pm 1,54^*$	—
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	$23,84 \pm 1,28^{**}$	51
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	$18,15 \pm 1,25^{**/KB}$	63
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	$20,58 \pm 1,52^{**/KB}$	58
Кверцетин, 50 мг/кг	$27,15 \pm 2,47^{**}$	44
Силібор, 100 мг/кг	$21,82 \pm 2,95^{**}$	55

Примітки:

1. * – відхилення достовірні до значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення достовірні до значень контрольної патології, $p < 0,05$;
3. кв – відхилення достовірні до значень кверцетину, $p < 0,05$;
4. сил – відхилення достовірні до значень силібору, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Таким чином, за спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних тварин, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном встановлено виражену мембраностабілізуючу активність екстрактів-лідерів лаванди. Найбільш виразну мембраностабілізуючу активність встановлено у тест-зразка №2 (63%, $p < 0,05$) і №3 (58%, $p < 0,05$), які за

ефективністю перевершували дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p < 0,05$) відповідно. Більш виразну мембранопротекторну активність досліджуваних екстрактів на тлі гострого гепатиту можна обґрунтувати більшою лабільністю мембран еритроцитів, фізико-хімічні параметри яких порушуються на тлі патології. Таким чином, експериментально доведено, що тетрахлорметан індукує ПОЛ, що призводить до порушення мембран еритроцитів [150-151].

4.3.3 Дослідження впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на осмотичну резистентність еритроцитів статевозрілих щурів

Як видно з наведених даних, усі досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію практично на однаковому рівні (табл. 4.15). Під їх дією ступінь гемолізу знижується у межах 34-37 %. Середня активність тест-зразків №1, 2 і 3 у трьох пробірках з найменшою концентрацією сечовини дорівнює 35,1 %.

Активність референс-препаратів кверцетину та вітаміну Е складає відповідно 26,7 % і 44,2 %, але зміни гемолізу еритроцитів під дією кверцетину були статистично не достовірними. Мембраностабілізуюча активність тест-зразків №1, 2 і 3 не поступалася за виразністю референс-препарату кверцетину у дозі 50 мг/кг (табл. 4.15).

Таким чином, на тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію та за виразністю дії не поступаються кверцетину.

Таблиця 4.15

Дослідження впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на осмотичну резистентність еритроцитів щурів ($M \pm m$), $n = 6$

Експериментальні групи	Ступінь гемолізу еритроцитів у пробірках з розчинами сечовини зростаючої концентрації, %				
	1	2	3	4	6
Негативний контроль	4,4 (3,2; 4,7)	15,6 (8,8; 19,0)	53,5 (52,1; 56,9)	90,5 (86,0; 92,0)	97,1 (94,7; 98,3)
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	3,0 (2,9; 3,3)* / α	7,8 (4,2; 8,7)*	38,0 (23,3; 50,9)*	80,3 (71,0; 85,6)	94,9 (92,7; 97,1) α
	31,8	50	29	11,2	2,2
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	2,6 (1,9; 3,9) *	7,9 (5,4; 8,6)*	47,0 (45,4; 51,6)*	87,7 (84,9; 93,7)	97,8 (96,3; 98,9)
	41	49,4	12	3,0	-
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	2,0 (1,7; 2,6) *	9,1 (4,9; 12,6) *	50,0 (48,5; 52,3)	91,4 (89,7; 93,0)	98,2 (98,0; 98,4)
	54,5	41,7	6,5	-	-
Кверцетин, 50 мг/кг	2,2 (1,2; 4,2)	10,9 (3,9; 16,3)	53,5 (45,1; 57,3)	89,0 (86,3; 92,9)	96,7 (95,3; 99,0)
	50	30	-	1,7	-
Вітамін Е, 50 мг/кг	2,3 (2,0; 2,4) *	4,5 (3,4; 6,6)*	46,1 (40,9; 48,8)*	86,0 (78,8; 91,1)	97,5 (97,3; 98,0)
	47,7	71	13,8	5	-

Примітки:

1. * – відхилення достовірні відносно негативного контролю, $p < 0,05$;
2. α – відхилення достовірні відносно вітаміну Е, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин у групі.

4.4 Дослідження анальгетичної активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої

На сьогодні пошук нових високоефективних неопіоїдних анальгетиків є актуальною проблемою сучасної фармакології, оскільки знеболювальні препарати, що застосовуються у клінічній практиці, повністю не задовольняють вимогам ефективності та безпеки. НПЗЗ – одна із широко вживаних фармакологічних груп у терапії болю. Запалення й біль є найчастішими симптомами різноманітних захворювань і представляють важливу клінічну проблему [6]. Разом із цим актуальність проблеми обумовлена не тільки розповсюдженістю захворювань, які супроводжуються больовим синдромом, але й частотою побічних реакцій, що виникають при застосуванні протизапальних і анальгетичних ЛЗ [1, 39]. Застосування препаратів групи ненаркотичних анальгетиків та НПЗЗ часто супроводжується розвитком таких побічних ефектів як гепатотоксичність, нефротоксичність, гастротоксичність, порушенням кислотно-лужної рівноваги та інших, які пов'язані з особливостями їх механізму дії [32, 36]. Крім того, значний арсенал сучасних ненаркотичних анальгетиків і НПЗЗ та створення нових селективних інгібіторів ЦОГ-2 не вирішують проблему виникнення побічних ефектів за тривалого застосування препаратів цієї групи у клініці. Проте, не дивлячись на високу частоту й тяжкість ускладнень ненаркотичні анальгетики і НПЗЗ продовжують залишатися найбільш поширеними ЛЗ [6].

У зв'язку з цим, метою поточної серії досліджень було провести дослідження з встановлення анальгетичної активності тест-зразків лаванди. Результати дослідження анальгетичних властивостей екстрактів-лідерів лаванди наведено у табл. 4.16. Як видно з табл. 4.16 у тварин групи контрольної патології кількість «судом» сягала $65,3 \pm 1,76$. Згідно наведених результатів можна константувати, що максимальну анальгетичну дію виявив тест-зразок №2. При цьому вищезазначений екстракт лаванди за

знеболювальним ефектом має рівень активності (51,6%, $p < 0,05$), співставлений з активністю анальгіну у дозі 50 мг/кг. Таким чином, тест-зразок №2 володіє достатнім анальгетичним ефектом у порівнянні з класичним анальгетиком анальгіном.

Таблиця 4.16

**Анальгетична активність екстрактів-лідерів трави лаванди
вузьколистої та анальгіну в тесті «оцтовокислі корчі» у мишей,
($M \pm m$), $n = 6$**

Умови досліджу (група, шифр сполуки)	Доза, мг/кг	Кількість судом, $M \pm m$	Анальгетична активність, %
Тест-зразок №1	100	$37,2 \pm 1,18^*$	43,0
Тест-зразок №2	150	$31,6 \pm 1,12^{**}$	51,6
Тест-зразок №3	50	$36,8 \pm 1,36^*$	43,6
Анальгін	50	$35,9 \pm 1,52^*$	45,0
Контрольна патологія	—	$65,3 \pm 1,76^{**}$	—

Примітки:

1. * – відхилення достовірні відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення достовірні відносно анальгіну, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин у групі.

Висновки до розділу 4

1. Результати проведених досліджень свідчать, що у концентрації 1 мг/мл сухі екстракти трави лаванди вузьколистої володіють антимікробними властивостями щодо широкого спектра збудників інфекцій (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*). Найвища активність спостерігається для екстракта трави лаванди вузьколистої, отриманого екстракцією етанолом 70%.

2. Найвища інгібіторна активність на біоплівкоутворення у концентрації 1 мг/мл виявлена у разі дії тест-зразка екстракта лаванди, отриманого екстракцією 40 % етанолом, яка склала відповідно до *S. aureus* – 57,8 %, *P. aeruginosa* – 66,7 %. Доведено, що у цій концентрації досліджуваним екстрактам не притаманний біодеструктивний вплив на щільні плівки штамів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

3. Порівняльний аналіз рівня антимікробної активності відповідно до концентрації показав пряму залежність. Збільшення концентрації до 60 мкг/мл супроводжувалося підвищенням антимікробної активності. Водночас звертає на себе увагу виражена фунгіцидна та бактерицидна (стосовно грампозитивних) активність тест-зразків лаванди.

4. Досліджувані екстракти продемонстрували виражений антибіоплівкоутворювальний ефект щодо *P. aeruginosa* у різних концентраціях. Встановлено, що екстрактам трави лаванди у досліджуваних концентраціях не притаманний біодеструктивний вплив на щільні плівки штамів *S. aureus*, *E. coli*, та *P. aeruginosa*.

5. Трава лаванди вузьколистої українського походження є перспективним та доступним джерелом потенційних антимікробних АФІ. Екстракт лаванди водно-спиртовий 70% за результатами досліджень виявив високий антимікробний та протигрибковий потенціал. За попередніми даними антимікробна активність корелює із вмістом фенольних речовин.

6. Проведені дослідження обґрунтовують доцільність поглибленого

фармакологічного вивчення сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, а також активності індивідуальних БАР, що входять до їх складу, для уточнення їх ролі та можливої оптимізації екстракції. Прояв екстрактами антимікробної активності є перспективним як додаткова ланка у мультифакторній протидії симптомам неврологічного дефіциту.

7. За спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних щурів, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном встановлено виражену мембраностабілізувальну активність екстрактів-лідерів лаванди. Найбільш виразну мембраностабілізувальну активність встановлено у тест-зразка №2 (63%, $p < 0,05$) і №3 (58%, $p < 0,05$), які за ефективністю перевершували дію кверцетину на 19% і 14% ($p < 0,05$) відповідно, а тест-зразок №2 – α -токоферолу на 17% ($p < 0,05$). На тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізувальну дію та за виразністю дії не поступаються кверцетину.

7. Зіставляючи ефективність експериментальних зразків лаванди можна констатувати, що в тесті «оцтовокислі корчі» тест-зразок №2 (150 мг/кг, *per os*) вірогідно зменшує кількість судом у мишей, індукованих оцтовою кислотою. З'ясовано, що рівень знеболювальної активності тест-зразків №1 і 3 співставлений з дією анальгін (43,0%, $p < 0,05$ і 43,6%, $p < 0,05$) відповідно, тест-зразок №2 перевищує (51,6%, $p < 0,05$) активність анальгін (45,0%, $p < 0,05$) у дозі 50 мг/кг.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. / O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka, N. Filimonova, S. Dzhoraieva, O. Mykhailenko, V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (Skopus).

(Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Гуріна В.О. – виготовлення експериментальних зразків; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження; Філімонова Н. І. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Джораєва С. К. – участь в обговоренні одержаних даних; Михайленко О. О. – виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні одержаних даних; Георгіянц В. А. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*lavandula angustifolia* Mill.) *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 109-121. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.170> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

3. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of antimicrobial activity of *Lavandula Angustifolia* extracts using in vitro conditions /*Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: IV науково-практична міжнародна дистанційна конференція* (28 березня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 11-12.

4. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of the influence of extracts of common Lavender (*Lavandula angustifolia*) on the ability to destroy biofilms and prevent the formation of biofilms of microbial cultures in vitro /*Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine: Materials of Scientific and Practical International Distance Conference* (22 March 2024, Kharkov). – Electron. data. – Kharkiv: National University of Pharmacy, 2024. – P. 13-14.

5. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Mechanism of microorganisms biofilm formation and their role in infection processes

/Народження, розвиток та становлення науки про ДНК: збірник матеріалів IV освітньо-просвітницького online-семінару, присвяченому 71-й річниці відкриття молекули ДНК (м. Харків, 7 травня 2024 р.). – Харків : НФаУ, 2024. – С. 48-50.

6. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Determination of anti-exudative activity of original extracts of narrow-leaved lavender *lavandula angustifolia* in the zymosan edema model in rats / *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 14 листопада 2024 р. Х. : НФаУ, 2024, С. 38.

7. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Порівняльне вивчення антимікробної активності екстрактів лаванди вузьколистої відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro* «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 22-23.

8. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах *in vitro* «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

РОЗДІЛ 5

ПОГЛИБЛЕНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ-ЛІДЕРІВ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ НА МОДЕЛЯХ ЗАПАЛЕННЯ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

5.1 Дослідження протизапальної дії екстрактів-лідерів лаванди вузьколистості за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном

5.1.1 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистості на динаміку розвитку запалення лапи щурів, індукованого карагеніном

Висока протизапальна активність сухих екстрактів трави лаванди вузьколистості, продемонстрована на моделях гострого запалення лапи у щурів, стала підґрунтям для подальшого дослідження їх ефективності за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном. Для наступного етапу дослідження оптимальними були обрані такі дози: для тест-зразка №1 – 100 мг/кг, тест-зразка №2 – 150 мг/кг, тест-зразка №3 – 50 мг/кг, оскільки саме в цих дозах реєстрували максимальний протизапальний ефект.

Уведення карагеніну тваринам з групи контрольної патології викликало локальну запальну реакцію, яка характеризувалася зростанням набряку лапи щурів із максимумом на першу добу та поступовим зменшенням запалення, що свідчить про спонтанну інволюцію локального запального процесу – на сьому добу експерименту, середній приріст набряку лапи дорівнював 0,21 мл у порівнянні з 1,83 од на першу добу (табл. 5.1). Така динаміка відповідає типовому перебігу карагенін-індукованого запалення, що характеризується початковою фазою швидкого накопичення ексудату, після чого спостерігається природна резорбція запального інфільтрату та поступове зменшення вираженості процесу [134, 150].

Уведення диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг значно пригнічувало

розвиток запального процесу. Вже на першу добу набряк був у 3,8 рази меншим ніж у групі щурів контрольній патології і становив $0,48 \pm 0,29$, що свідчить про виражений протизапальний ефект препарату. У наступні дні спостерігалось подальше зниження набряку. Відповідно, АЕА препарату сягала 74% на першу добу і зростала до 82% і 83% на п'яту і сьому добу, що підтверджує його високу ефективність щодо пригнічення ексудації.

Серед досліджуваних екстрактів лаванди найвищу ефективність продемонстрував тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг. Уже на першу добу приріст набряку в цій групі був нижчим ніж у тварин з групи контрольної патології у 1,7 рази та продовжував знижуватися (табл. 5.1). Наведені зміни були статистично значущими до значень щурів з групи контрольної патології. АЕА на першу добу була на рівні 41%. На сьому добу приріст об'єму лапи був статистично значуще нижчим за значення у контрольній патології та не відрізнявся від значень у групі тварин, що отримували препарат порівняння, що свідчить про виражену протизапальну активність цього екстракта.

Екстракт лаванди у дозі 100 мг/кг (тест-зразок №1) також продемонстрував протизапальний ефект, хоча його вираженість була дещо нижчою порівняно з тест-зразком №2. Приріст набряку на першу добу становив 1,15 мл, у подальші терміни спостереження продовжував поступово зменшуватися і на сьому добу дорівнював 0,08 мл (табл. 5.1). АЕА на сьому добу (64%), хоча нижче ніж на тлі диклофенаку натрію (82%), проте статистично значущих відмінностей між групами зафіксовано не було, що свідчить про суттєвий вплив тест-зразка №1 на перебіг запального процесу.

За уведення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг реєстрували динаміку АЕА подібною такій у групі тварин, яким вводили тест-зразок №1. Відповідно, середня АЕА склала 50%, що свідчить про помірний, але стабільний ефект тест-зразка №3.

Порівнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що найвищу АЕА виявляє екстракт лаванди у дозі 150 мг/кг (тест-зразок №2).

Таблиця 5.1

Динаміка розвитку запалення лапи щурів, індукованого карагеніном та АЕА екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої, М(min÷max), n=6

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, доба						АЕА, % (1-7 діб)
		1	2	4	5	6	7	
Контрольна патологія	ΔV , мл	1,83 (2,12÷1,41)	1,55 (1,96÷1,33)	0,96 (1,25÷0,39)	0,69 (1,22÷0,15)	0,36 (0,77÷0,11)	0,21 (0,45÷0,05)	—
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV , мл	0,48 (0,77÷0,29)*	0,34 (0,48÷0,22)*	0,22 (0,31÷0,13)*	0,11 (0,18÷0,05)*	0,07 (0,17÷0,02)*	0,04 (0,16÷0,01)*	79
	АЕА, %	74	78	78	83	81	82	
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	ΔV , мл	1,15 (1,32÷0,97)* / α	0,98 (1,12÷0,78)* / α	0,69 (0,94÷0,52)* / α	0,35 (0,63÷0,17)* / α	0,18 (0,25÷0,13)* / α	0,08 (0,12÷0,05)*	45
	АЕА, %	37	37	29	49	52	64	
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	ΔV , мл	1,09 (1,34÷0,76)* / α	0,83 (0,07÷0,64)* / α	0,47 (0,57÷0,32)* / α	0,22 (0,31÷0,05)* / α	0,06 (0,16÷0,01)*	0,03 (0,07÷0,01)*	63
	АЕА, %	41	46	51	68	82	87	
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	ΔV , мл	1,07 (1,12÷0,07)* / α	0,92 (1,21÷0,60)* / α	0,49 (0,89÷0,26)* / α	0,31 (0,45÷0,11) α	0,17 (0,26÷0,08) α	0,09 (0,15÷0,04)*	50
	АЕА, %	42	41	49	54	54	59	

Примітки:

- * – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології (за критерієм Манна-Уїтні);
- α – відмінності статистично значущі до групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (за критерієм Манна-Уїтні);
- n – кількість тварин у групі

Його ефективність наближалася до такої диклофенаку натрію. Тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг і тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг продемонстрували помірну, але стабільну АЕА, яка у чисельному вираженні дещо поступалася за активністю тест-зразка №2, але статистично значущих відмінностей між групами зафіксовано не було.

Таким чином, результати дослідження демонструють перспективність екстрактів лаванди вузьколистої як потенційного засобу для корекції запальних процесів.

5.1.2 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку концентрації лейкоцитів у периферичній крові щурів на моделі субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном

Концентрація лейкоцитів у периферичній крові є важливим клініко-діагностичним показником, що відображає ступінь запальної реакції організму у відповідь на пошкодження чи інфекційний агент. Підвищений рівень лейкоцитів зазвичай свідчить про активний запальний процес, викликаний медіаторами запалення, такими як інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF- α), що сприяють активації імунної відповіді та міграції лейкоцитів у вогнище ураження [149].

Динаміка змін рівня лейкоцитів у групі інтактних тварин відображає нормальні фізіологічні коливання показника у здорових тварин (табл. 5.2).

У групі контрольної патології запалення супроводжувалося значним лейкоцитозом. Вже на першу добу концентрація лейкоцитів зросла більш ніж у чотири рази порівняно з інтактною групою щурів та становила $30,29 \pm 1,74 \cdot 10^9/\text{л}$. На четверту добу показник залишався високим ($28,67 \pm 1,62 \cdot 10^9/\text{л}$), що свідчить про стійкий перебіг запального процесу з активною міграцією імунних клітин у вогнище ураження. На сьому добу рівень лейкоцитів дещо знижувався ($25,37 \pm 1,54 \cdot 10^9/\text{л}$), але залишався суттєво вищим, ніж у групі інтактного контролю (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку
концентрації лейкоцитів у периферичній крові щурів на моделі
запалення лапи, індукованого карагеніном ($M \pm m$), $n=6$**

Групи тварин	Термін спостереження		
	1 доба, $10^9/\text{л}$	4 доба, $10^9/\text{л}$	7 доба, $10^9/\text{л}$
Інтактний контроль	$6,67 \pm 0,50$	$7,46 \pm 0,22$	$6,38 \pm 0,71$
Контрольна патологія	$30,29 \pm 1,74^*$	$28,67 \pm 1,62^*$	$25,37 \pm 1,54^*$
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	$16,19 \pm 2,13^*/\alpha$	$12,41 \pm 1,47^*/\alpha$	$7,53 \pm 0,62^\alpha$
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	$18,08 \pm 1,72^*/\alpha$	$13,05 \pm 1,28^*/\alpha$	$8,38 \pm 0,63^*/\alpha$
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	$15,04 \pm 1,70^*/\alpha$	$11,21 \pm 1,02^*/\alpha$	$7,33 \pm 0,65^\alpha$
Тест-зразок №3, 50 мг/кг г	$14,37 \pm 1,56^*/\alpha$	$9,94 \pm 0,80^*/\alpha$	$6,70 \pm 0,71^\alpha$

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології (за критерієм Манна-Уїтні);
2. α – відмінності статистично значущі до групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (за критерієм Манна-Уїтні);
3. n – кількість тварин у групі.

За застосування референс-препарату диклофенаку натрію відбувалося суттєве зниження рівня лейкоцитів: у першу добу їх концентрація була майже вдвічі нижчою ніж у групі контрольної патології та становила $16,19 \pm 2,13 \cdot 10^9/\text{л}$. На четверту добу рівень лейкоцитів продовжував знижуватися, а на сьому добу наближався до показників інтактного контролю і дорівнював $7,53 \pm 0,62 \cdot 10^9/\text{л}$.

Серед досліджуваних екстрактів лаванди вузьколистої найвищу ефективність продемонстрував тест-зразок №2. Вже на першу добу рівень лейкоцитів у цій групі був помітно нижчим за показники контрольної патології ($15,04 \pm 1,70 \cdot 10^9/\text{л}$) і продовжував знижуватися.

Тест-зразок №1 також сприяв зменшенню рівня лейкоцитів, хоча його ефективність була дещо нижчою. На першу добу лейкоцитоз у цій групі становив $18,08 \pm 1,72 \cdot 10^9/\text{л}$, на четверту добу рівень лейкоцитів зменшувався до $13,05 \pm 1,28 \cdot 10^9/\text{л}$, а на сьому – до $8,38 \pm 0,63 \cdot 10^9/\text{л}$. Ці показники залишалися вищими проти групи тварин, яким вводили диклофенак натрію, проте суттєво нижчими за групу контрольної патології, що підтверджує наявність вираженої протизапальної активності.

Тест-зразок №3 (50 мг/кг) мав менш виразний вплив, однак також сприяв зниженню запальної реакції. Вже на першу добу рівень лейкоцитів у цій групі був нижчим за контрольну патологію ($14,37 \pm 1,56 \cdot 10^9/\text{л}$), а на четверту та сьому добу – поступово знижувався до $9,94 \pm 0,80 \cdot 10^9/\text{л}$ і $6,70 \pm 0,71 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно.

5.1.3 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку показників ПОЛ/АОС у сироватці крові щурів на моделі субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном

Процеси ПОЛ та антиоксидантної системи є ключовими маркерами стану оксидативного стресу, що супроводжує запальний процес. ПОЛ спричиняє пошкодження клітинних мембран, що призводить до загибелі клітин та посилення запальної відповіді, тоді як антиоксидантна система забезпечує нейтралізацію вільних радикалів і зменшення оксидативного стресу [152]. Одним із важливих ферментів антиоксидантного захисту є каталаза, яка розкладає перекис водню, зменшуючи рівень оксидативного пошкодження клітин. Динаміка цього показника у крові характеризує як інтенсивність пошкоджень клітин за активації процесів ПОЛ так і

віддзеркалює виразність цитолітичних процесів при пошкодженні клітин різної етіології. Показником активності процесів ПОЛ є концентрація ТБК-Р, зокрема малонового діальдегіду, який є індикатором окислювального стресу в тканинах [153].

У групі інтактного контролю активність каталази залишалася стабільною протягом експерименту, що свідчить про збереження фізіологічної рівноваги між про- та антиоксидантними процесами (табл. 5.3).

Запалення, індуковане субплантарним введенням карагеніну тваринам з групи контрольної патології, супроводжувалося значним зниженням активності каталази та підвищенням рівня ТБК-Р у першу добу, що вказує на виражений окислювальний стрес у відповідь на запальний процес та зниженням антиоксидантного захисту. На четверту добу спостерігається підвищення активності каталази у сироватці крові, що пов'язано з вивільненням ферменту внаслідок пошкодження клітин під впливом оксидативного стресу та активних процесів запалення.

На сьому добу активність каталази знижувалася, але залишалася статистично значуще вищою за таку у інтактних тварин, що може бути пов'язано з виснаженням антиоксидантної системи або перерозподілом фермента у тканинах та свідчити про адаптивну реакцію організму (табл. 5.3) [151].

Диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг частково відновлював активність каталази та знижував рівень ТБК-Р, що вказує на його здатність до корекції окислювального стресу. Вже на першу добу активність каталази була значно вищою, ніж у групі контрольної патології, і становила $58,74 \pm 4,26$ мкмоль/л, а на сьому добу – зросла до $56,39 \pm 3,01$ мкмоль/л. Водночас рівень ТБК-Р знизився на 21% порівняно з групою контрольної патології.

Серед екстрактів лаванди найвищу антиоксидантну активність продемонстрував тест-зразок №3. Вже на першу добу активність каталази у цій групі була на 84% вищою, ніж у групі контрольної патології, і становила $81,08 \pm 2,43$ мкмоль/л, що навіть перевищувало її активність у групі інтактного контролю.

Таблиця 5.3

**Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку показників
ПОЛ/АОС у сироватці крові щурів на моделі запалення лапи,
індукованого карагеніном ($M \pm m$), $n=6$**

Групи тварин	Показники / строк спостереження		
	1 доба	4 доба	7 доба
Каталаза, мкмоль/л			
Інтактний контроль	72,79 $\pm$ 4,60	74,32 $\pm$ 4,07	67,03 $\pm$ 2,90
Контрольна патологія	44,05 $\pm$ 3,98*	102,61 $\pm$ 6,88*	77,57 $\pm$ 4, 62*
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	58,74 $\pm$ 2,46*/**	59,99 $\pm$ 4,83*/**	56,39 $\pm$ 1,03*/**
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	60,54 $\pm$ 3,07*/**/×	66,63 $\pm$ 2,50**/×	64,33 $\pm$ 5,73**
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	70,00 $\pm$ 2,30**/α	78,65 $\pm$ 2,99**/α	76,49 $\pm$ 5,38/α
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	81,08 $\pm$ 2,43**/α /×	79,91 $\pm$ 3,75**/α	86,40 $\pm$ 2,84*/**/α
ТБК-реактанти, мкмоль/л			
Інтактний контроль	0,69 $\pm$ 0,06	0,62 $\pm$ 0,08	0,70 $\pm$ 0,05
Контрольна патологія	1,31 $\pm$ 0,13*	1,50 $\pm$ 0,14*	1,21 $\pm$ 0,10*
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	1,19 $\pm$ 0,09*/**	1,03 $\pm$ 0,12*	0,87 $\pm$ 0,09**
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	1,03 $\pm$ 0,09*/**	0,94 $\pm$ 0,10*/**	0,85 $\pm$ 0,08*
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	0,79 $\pm$ 0,07**/α	0,75 $\pm$ 0,07**/α	0,67 $\pm$ 0,06**/α
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	0,44 $\pm$ 0,04*/**/α /×	0,55 $\pm$ 0,09**/α /×	0,51 $\pm$ 0,11**/α

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю (за критерієм Н'юмена Кейлса);
2. ** – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології (за критерієм Н'юмена Кейлса);

3. α – відмінності статистично значущі до групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (за критерієм Н'юмена Кейлса);
4. $\times$ – відмінності статистично значущі до групи тест-зразка №2 (за критерієм Н'юмена Кейлса);
5. n – кількість тварин у групі.

На четверту та сьому добу цей показник залишався стабільно високим і дорівнював $79,91 \pm 3,75$ мкмоль/л та $80,62 \pm 4,38$ мкмоль/л відповідно. Водночас рівень ТБК-Р у цій групі був найнижчим серед усіх досліджуваних тест-зразків, що вказує на його потужний антиоксидантний ефект.

Тест-зразок №2 також виявив потужну антиоксидантну активність, хоча вона була дещо нижчою порівняно з тест-зразком №3. Активність каталази у цій групі на першу добу становила $70,00 \pm 2,30$ мкмоль/л, на сьому – $75,68 \pm 3,93$ мкмоль/л, а рівень ТБК-Р знизився до $0,79 \pm 0,07$ мкмоль/л на першу добу та $0,63 \pm 0,06$ мкмоль/л – на сьому добу.

Певну антиоксидантну активність продемонстрував тест-зразок №1, але його ефективність була нижчою, ніж у тест-зразків №2 і 3.

Таким чином, отримані результати демонструють потужну антиоксидантну активність досліджуваних екстрактів лаванди, виразність якої залежить від методу екстракції та складу БАР. Найвищу ефективність показав екстракт, отриманий за допомогою 70% етанолу та який містить найбільшу кількість фенольних сполук.

5.1.4 Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на фагоцитарну активність нейтрофілів у периферичній крові щурів за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном

Ключовим показником неспецифічної імунної відповіді організму є фагоцитарна активність нейтрофілів. Саме нейтрофіли першими реагують на пошкодження тканин та інфекційні агенти. Нейтрофіли поглинають та знешкоджують патогени і продукти запалення, що є критично важливим для обмеження поширення інфекційного або асептичного запального процесу

[129]. Основними параметрами, що використовуються для оцінки фагоцитарної активності, є фагоцитарний індекс (Fi , %), який відображає відсоток активних нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі, фагоцитарне число (Fu), яке визначає середню кількість часток, які поглинаються одним нейтрофілом. У групі інтактного контролю рівень фагоцитарної активності залишався стабільним протягом усього періоду спостереження, що свідчить про збереження нормальної функціональної активності нейтрофілів за відсутності запального процесу (табл. 5.4).

У групі контрольної патології на тлі карагенін-індукованого запалення спостерігали значну активацію нейтрофілів у відповідь на запальний процес: на першу добу Fi зріс до $70,5 \pm 3,42\%$, а Fu – до $4,93 \pm 0,30$ проти $46,17 \pm 3,00$ і $2,91 \pm 0,34$ од у групі інтактного контролю відповідно. Проте на сьому добу рівень цих показників поступово знижувався, що може бути пов'язано по-перше, із виснаженням функціональної активності нейтрофілів [132] і по-друге – зі спонтанною регресією запалення, що є більш ймовірним, оскільки це узгоджується з іншими досліджуваними показниками (рівень лейкоцитів, ТБК-Р та активності каталази), які виявляли чітку тенденцію до нормалізації на сьому добу.

За введення диклофенаку натрію рівні показників фагоцитарної активності були значно нижчими порівняно з такими у групі контрольної патології, що свідчило про зменшення виразності запальної реакції. На першу добу Fi у цій групі був суттєво нижчим, а Fu зменшився майже вдвічі (табл. 5.4). Протягом наступних діб ці показники залишалися стабільними: на сьому добу Fi становив $52,83 \pm 2,20\%$, а Fu – $2,86 \pm 0,46$.

Тест-зразок №1, продемонстрував середню фагоцитарну активність. На першу добу Fi у цій групі був статистично значуще вищим за такий у групі інтактного контролю, але на 24% нижчим, ніж у групі контрольної патології. Проте активність поглинання залишалася на достатньо високому рівні – Fu дорівнювало $4,05 \pm 0,61$, що не мало статистичної відмінності від групи контрольної патології. На сьому добу ці показники відповідали значенням інтактних тварин.

Таблиця 5.4

Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на динаміку фагоцитарної активності нейтрофілів у периферичній крові щурів на моделі гострого запалення, індукованого карагеніном ($M \pm m$), $n=6$

Групи	Fi, %	Fu	Fi, %	Fu	Fi, %	Fu
	1 доба		4 доба		7 доба	
Інтактний контроль	46,17 $\pm$ 3,00	2,91 $\pm$ 0,34	45,33 $\pm$ 3,02	3,15 $\pm$ 0,54	47,00 $\pm$ 3,37	3,18 $\pm$ 0,47
Контрольна патологія	70,5 $\pm$ 3,42	4,93 $\pm$ 0,30	72,33 $\pm$ 3,93	4,22 $\pm$ 0,34	68,5 $\pm$ 2,69	4,79 $\pm$ 0,33
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	53,5 $\pm$ 3,71	2,17 $\pm$ 0,19*/**	58,33 $\pm$ 5,29*/**	2,27 $\pm$ 0,10**	52,83 $\pm$ 2,20**	2,86 $\pm$ 0,46**
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	56,83 $\pm$ 1,08*/**/ ^{3/4}	4,05 $\pm$ 0,61*/ ³	53,67 $\pm$ 3,68*/**	3,95 $\pm$ 0,61/ ³	52,33 $\pm$ 2,95**	3,56 $\pm$ 0,63
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	50,33 $\pm$ 1,09**	3,28 $\pm$ 0,35**/ ³	47,17 $\pm$ 2,77	3,62 $\pm$ 0,54**/ ³	51,5 $\pm$ 1,59**	2,77 $\pm$ 0,15**
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	57,5 $\pm$ 6,24**/ ⁴	9,05 $\pm$ 3,09/ ³	51,33 $\pm$ 4,15**	2,48 $\pm$ 0,17**/ ⁴	51,17 $\pm$ 3,27**	3,130,3**

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю (за критерієм Н'юмена Кейлса);
2. ** – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології (за критерієм Н'юмена Кейлса);
3. 3 – відмінності статистично значущі до групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (за критерієм Н'юмена Кейлса);
4. 4 – відмінності статистично значущі до групи тест-зразка № 2 (за критерієм Н'юмена Кейлса);
5. n – кількість тварин у групі.

Більш виразну імуномодулювальну дію виявив тест-зразок №2. Значення показників активності фагоцитозу (F_i та F_u) були на рівні інтактного контролю (табл. 5.4).

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів за введення тест-зразка №3 була аналогічною динаміці показників у групі тварин, яким вводили тест-зразок №2, за виключенням 4-ї доби, де спостерігали статистично значуще нижчі значення F_i та F_u до значень за введення тест-зразка №2. Проте, коливання цих показників знаходилися у межах фізіологічної норми і не мали статистично значущих відмінностей від групи інтактного контролю.

Отже, отримані результати свідчать, що досліджувані екстракти лаванди вузьколистої мають дозозалежний імуномодулювальний вплив, що проявляється у модулюванні фагоцитарної активності нейтрофілів. Водний екстракт продемонстрував помірний ефект, тоді як фітоекстракт, отриманий 70% етанолом, мав більш виражену дію. Найбільш збалансований імуномодулювальний ефект спостерігався за введення екстракта, отриманого 40% етанолом (тест-зразок №2), що вказує на оптимальне співвідношення біоактивних сполук. Отримані дані підтверджують важливість вибору методу екстракції для отримання біоактивних властивостей рослинної сировини, очікуваної фармакологічної дії та уникнення небажаних побічних ефектів.

5.2 Дослідження гепатопротекторної активності екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої

Наступним етапом дослідження протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої стало поглиблене вивчення ефективності екстрактів-лідерів в умовно-ефективних дозах: тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг; тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг на моделі запалення, адекватній захворюванню людини. Відомо, що у народній медицині лаванда застосовується при захворюваннях печінки, жовчного

міхура та підшлункової залози [152]. Тому поглиблене вивчення протизапальної дії перспективних фітоекстрактів було продовжено на моделі жирової дистрофії печінки, яка характеризується альтерацією, ексудацією та проліферацією. У цій серії досліджень вивчено вплив тривалої дії тетрахлорметану і екстрактів-лідерів на функціональний стан печінки щурів за біохімічними показниками.

5.2.1 Дослідження впливу екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на метаболічний профіль у щурів з індукованим хронічним тетрахлорметановим гепатитом

Експериментальне пошкодження печінки викликали підшкірним введенням 50% олійного розчину тетрахлорметану у дозі 0,2 мл/100 г 2 рази на тиждень протягом 45 діб [127]. У якості референс-препаратів було обрано гепатопротектори рослинного походження кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг. Досліджувані засоби вводили у профілактично-лікувальному режимі за три доби до введення токсиканта внутрішньошлунково один раз на добу протягом 45 діб. Результати дослідів наведено у таблицях 5.5-5.7.

Як видно з табл. 5.5, ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. У тварин групи контрольної патології у 2 рази збільшився МКП відносно групи інтактного контролю, що свідчить про тяжку інтоксикацію, наявність запальних процесів у тканині печінки та розвиток жирової дистрофії печінки на тлі тетрахлорметану. До кінця експерименту 4 тварини (40 %) з групи контрольної патології загинуло. Достовірне підвищення активності АлАТ у гомогенаті печінки у 2,9 рази вказує на розвиток цитолізу гепатоцитів (табл. 5.6). Також реєстрували підвищення активності ЛФ у сироватці крові у 2,2 рази, що обумовлено вивільненням цього ферменту з ушкоджених гепатоцитів, а також з індуктивним його синтезом у жовчних канальцях. Все це підтверджує наявність запальних процесів у печінці щурів.

Таблиця 5.5

Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої і референс-препаратів на біохімічні показники жовчі щурів на тлі хронічного введення тетрахлорметану ($M \pm m$), $n = 10$

Групи тварин	Виживаність, %	Масовий коефіцієнт печінки, %	Швидкість секреції жовчі, мг/хв./100 г	Жовчні кислоти, мг/хв./100 г	Холестерол, мг/хв./100 г
Інтактний контроль	100	3,1±0,2	5,32±0,40	685,25±50,53	67,80±7,32
Контрольна патологія	60	6,1±0,4*	2,64±0,27*	328,60±41,12*	13,50±0,76*
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	90	4,0±0,2^	4,90±0,34^	732,41±69,74^	59,68±6,27^
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	100	3,5±0,2^/#	5,52±0,52^/#	746,94±79,46^/#α	80,06±8,12^/α
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	90	3,6±0,2^	5,28±0,46^	712,41±69,74^/#	75,84±7,35^
Кверцетин, 50 мг/кг	80	4,2±0,3^	4,65±0,68^	587,22±40,87^	63,96±7,15^
Силібор, 100 мг/кг	80	4,6±0,3^	4,22±0,46^	525,18±40,87^	72,56±8,24^

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
2. ^ – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
3. # – відмінності статистично значущі до групи силібору, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
4. α – відмінності статистично значущі до групи кверцетину, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
5. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 5.6

Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої і референс-препаратів на біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі хронічного уведення тетрахлорметану ($M \pm m$), $n = 10$

Групи тварин	АлАТ, ммоль/л·год	Загальний білок, г/л	Холестерол, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, мкмоль/л·с	Загальний білірубін, мкмоль/л	Середні молекули, ум.од
Інтактний контроль	0,58±0,04	128,34±8,62	1,30±0,07	3,52±0,48	3,75±0,42	14,20±0,42	0,22±0,002
Контрольна патологія	1,69±0,05*	75,85±6,15*	2,67±0,14*	6,68±0,37*	8,24±0,54*	27,80±0,54*	0,30±0,005*
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	0,48±0,06^/#	117,79±12,02^	1,18±0,09^/#	3,89±0,68^	3,96±0,26^/#	15,84±0,38^	0,22±0,001^
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	0,52±0,05^/#/α	124,82±7,93^#	1,16±0,09^/#	3,59±0,82^	3,58±0,23^/#	14,92±0,32^/ α	0,20±0,005^
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	0,58±0,05^/#/α	116,82±7,93^#	1,14±0,09^/#	3,47±0,70^	3,51±0,26^/#	15,14±0,34^	0,21±0,005^
Кверцетин, 50 мг/кг	0,69±0,07^	102,66±11,15*/^	1,68±0,07^	4,06±0,29^	3,16±0,26^	19,29±0,46	0,21±0,001^
Силібор, 100 мг/кг	0,71±0,05^	98,66±10,55*/^	1,59±0,06^	4,18±0,18^	5,28±0,44*/α	17,95±0,38^	0,23±0,002^

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
2. ^ – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
3. # – відмінності статистично значущі до групи силібору, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
4. α – відмінності статистично значущі до групи кверцетину, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
5. n – кількість тварин у групі.

Пошкодження печінки супроводжувалося також пригніченням білково-синтетичної функції печінки. Вміст ЗБ у сироватці крові щурів достовірно знизився у 1,7 рази (табл. 5.6). Достовірне підвищення вмісту ТБК-Р у гомогенаті печінки тварин групи контрольної патології у 2,6 рази свідчить про наявність оксидативного стресу (табл. 5.7). При цьому істотно постраждала антиоксидантна система – вміст ВГ і каталази зменшився у 1,7 і 1,4 рази відповідно (табл. 5.7).

Тетрахлорметан викликав пригнічення жовчоутворювальної функції печінки: показники швидкості секреції жовчі та вміст жовчних кислот вірогідно зменшилися у 2,0 і 2,1 рази відповідно (табл. 5.5). Поряд із цим спостерігалось порушення обміну холестеролу – його вміст у жовчі знизився відносно групи інтактних тварин у 5 разів (табл. 5.5), а у сироватці крові збільшився у 2,1 рази (табл. 5.6).

Водночас у сироватці крові щурів з групи контрольної патології реєстрували підвищення вмісту холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,05$), сечовини – у 1,9 рази ($p < 0,05$), загального білірубіну – у 2 рази ($p < 0,05$), пулу СМ на 36% ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та порушення детоксикаційної функції печінки.

Як видно з отриманих результатів, застосування екстрактів лаванди та референс-препаратів на тлі експериментального гепатиту позитивно вплинуло на стан печінки піддослідних тварин. Про це свідчать достовірні зміни МКП, активності АлАТ і ЛФ у сироватці крові щурів, які отримували досліджувані засоби. Так, МКП щурів під впливом тест-зразків №1, 2 і 3 достовірно зменшився відповідно у 1,5, 1,74 і 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. У тварин, що отримували кверцетин і силібор, також було зареєстровано вірогідне зменшення МКП у 1,45 і 1,3 рази ($p < 0,05$) відповідно. За цим показником тест-зразок №2 перевершував силібор.

За введення усіх експериментальних тест-зразків лаванди і референс-препаратів відзначали позитивну тенденцію з боку функції жовчоутворення,

а саме, відновлення процесів холато- і холестерологенезу, швидкості секреції жовчі. Встановлено, що за застосування тест-зразків №1, 2 і 3, швидкість секреції жовчі збільшилась відповідно у 1,9, 2,1 і 2 рази, при цьому швидкість жовчоутворення зросла відповідно у 2,2 рази під впливом тест-зразків № 1 і 3, у 2,3 рази – тест-зразка №2 та під дією кверцетину і силібору – у 1,8 і 1,6 рази відповідно порівняно з групою контрольної патології.

У групах тварин, яких лікували усіма фітозасобами, спостерігалась нормалізація вмісту холестеролу у жовчі до рівня інтактних щурів (зменшення у середньому в 4,4-5,9 разів) (табл. 5.5). Вплив тест-зразка №2 на цей показник достовірно переважав дію референс-препарату кверцетину.

Усі щури в групі, що отримували тест-зразок №2, вижили. За введення тест-зразків №1 і 3 вижило 9 піддослідних щурів (90%). За введення кверцетину і силібору вижило 8 щурів (80%).

Також тест-зразки №1, 2 і 3 протидіяли проявам цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізували трансаміназну активність крові, знижуючи вміст загального білірубину – у 1,76, 1,86 і 1,84 рази ($p < 0,05$) відповідно та активність ЛФ – у 2,1, 2,3 і 2,35 ($p < 0,05$) відповідно у крові щурів (табл. 5.7). Достовірне зниження активності ЛФ під дією тест-зразків лавнди свідчить про зменшення цитолізу гепатоцитів. За впливом на цей показник усі тест-зразки достовірно переважали дію силібору.

Досліджувані фітоекстракти вірогідно нормалізували білково-синтетичну функцію печінки, про що свідчить достовірне підвищення рівня загального білка у сироватці крові щурів. Рівень ЗБ за застосування тест-зразків №1, 2 і 3 збільшився відповідно на 55,3%, 64,6% і 54% ($p < 0,05$), при лікуванні кверцетином – на 35,3% ($p < 0,05$), силібором – на 30,1% ($p < 0,05$).

За впливом на білок-синтетичну функцію печінки тест-зразки №2 і 3 достовірно переважали дію силібору.

Під дією досліджуваних фітоекстрактів лавнди спостерігали зменшення запальних процесів у печінці піддослідних тварин, про що свідчить зниження активності маркерного ферменту цитолізу АлАТ під

впливом тест-зразків №1, 2 і 3 відповідно у 3, 52, 3,25 і 2,91 рази ($p < 0,05$), що достовірно переважає вплив референс-препаратів, у яких активність АЛАТ знизилась в 2,45 і 2,38 рази відповідно.

Вміст ХС у сироватці крові за уведення тест-зразків № 1, 2 і 3 знизився відповідно у 2,26, 2,30 і 2,34 рази ($p < 0,05$) порівняно з показником у групі контрольної патології. Кверцетин і силібор достовірно поступаються за цим показником усім тест-зразкам лаванди.

Зареєстровано позитивний вплив досліджуваних фітоекстрактів лаванди і референс-препаратів на рівень сечовини у сироватці крові щурів і СМ майже до рівня інтактного контролю.

На фоні застосування досліджуваних екстрактів трави лаванди спостерігалось зниження інтенсивності процесів ВРО, про що свідчить зменшення рівня ТБК-Р під впливом тест-зразків №1, 2 і 3 відповідно у 1,76, 2,19 і 2,10 рази ($p < 0,05$), кверцетином – у 1,35 рази ($p < 0,05$), силібором – у 1,46 рази ($p < 0,05$). Паралельно з цим спостерігали поліпшення стану антиоксидантної системи гепатоцитів, про що свідчить підвищення вмісту ВГ під впливом досліджуваних препаратів. Тест-зразки №1, 2 і 3 інгібували процеси ПОЛ, нормалізували стан антиоксидантної системи, підвищуючи вміст у гомогенаті печінки ВГ відповідно у 1,9, 2,3 і 2,2 рази ($p < 0,05$) і активність каталази на 33,6%, 43,2% і 41,3% ($p < 0,05$) відповідно, які є маркерами антиоксидантного захисту. Це свідчить про антиоксидантну активність досліджуваних засобів.

Підвищення red/ox -коефіцієнту до 3,9 підтверджує розвиток дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці щурів на тлі хронічного уведення тетрахлорметану (табл. 5.7). Результати дослідження свідчать, що тетрахлорметан чинить гепатотоксичну дію, що підтверджується даними наукових джерел [129]. Застосування тест-зразків екстрактів лаванди у профілактично-лікувальному режимі за хронічного уведення тетрахлорметану суттєво обмежувало його гепатотоксичні прояви та запобігало розвитку функціонально-біохімічних порушень у печінці піддослідних щурів. Усі тест-зразки (№1, 2 і 3) позитивно впливали на

окисно-відновлювальні процеси, нормалізуючи Kred/ox до 1,58 ($p<0,05$), 1,30 ($p<0,05$) і 1,30 ($p<0,05$) відповідно (табл. 5.7). Отже, аналіз отриманих даних дозволяє дійти висновку, що усі тест-зразки лаванди позитивно впливали на холатоутворювальну і холестероловидільну функції печінки, нормалізуючи Kred/ox у жовчі, що свідчить про збереження балансу окисно-відновлювальних процесів.

Таким чином, згідно з отриманими результатами експерименту, застосування тест-зразків №1, 2 і 3 на тлі тетрахлорметанового гепатиту сприяло підтриманню показників сироватки крові (АлАТ, ЛФ, холестеролу, сечовини, загального білірубіну, СМ) і гомогенату печінки (ТБК-Р, ВГ, каталази, Kred/ox) у межах норми ($p<0,05$) (табл. 5.5-5.7).

Динаміка біохімічних показників за застосування референс-препаратів кверцетину і силібору була аналогічною динаміці, яку спостерігали у групі тварин, яким вводили екстракти лаванди. Проте, за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси референс-препарати кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг поступалися тест-зразку №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразку №3 у дозі 50 мг/кг за низкою показників (МКП, виживаність тварин, активністю АлАТ, вмісту загального білка у сироватці крові щурів, вмісту холестеролу в жовчі та сироватці крові). Це дозволяє зробити висновок, що тест-зразок № 3 за гепатозахисною дією не поступається препаратам порівняння, а тест-зразок № 2 перевершує їхню дію.

Таблиця 5.7

Вплив екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої і референс-препаратів на біохімічні показники гомогенату печінки щурів на тлі хронічного уведення тетрахлорметану ($M \pm m$), $n = 10$

Групи тварин	ТБК-Р, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г	Kred/ox
Інтактний контроль	26,48±1,66	5,60±0,09	5,90±0,10	1
Контрольна патологія	68,24±3,62*	2,50±0,05*	4,26±0,14*	3,90±0,42
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	38,76±3,25*/^	4,80±0,16^	5,68±0,11^	1,58±0,15^
Тест-зразок №2, 150 мг/кг	31,14±2,58^/#/α	5,70±0,15^/#/α	6,10±0,11^/#/α	1,30±0,14^/α ^{p=0,06}
Тест-зразок №3, 50 мг/кг	32,45±2,78^/#/α	5,50±0,15^	6,02±0,10^/#/α	1,30±0,14^/α ^{p=0,06}
Кверцетин, 50 мг/кг	50,58±2,90*/^	4,90±0,08^	5,02±0,16*/^	2,01±0,21^
Силібор, 100 мг/кг	46,90±2,78*/^	4,40±0,13^	4,90±0,12*/^	1,87±0,19^

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
2. ^ – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
3. # – відмінності статистично значущі до групи силібору, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
4. α – відмінності статистично значущі до групи кверцетину, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса);
5. n – кількість тварин у групі.

5.2.2 Патоморфологічне дослідження впливу екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої на стан печінки щурів за хронічного уведення тетрахлорметану

У наступній серії досліджень проведено гістоморфологічне вивчення гепатотоксичної дії тетрахлорметану за тривалого уведення статевозрілим щурам і коригуючого впливу екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої. Результати досліджень надано на рис. 5.1-5.17.

Печінка інтактних щурів мала притаманний для цього виду тварин рисунок печінкових часточок. Межі часточок визначали за тріадами. Гепатоцити у часточках розташовані радіальними тяжами. Розмір і форма клітин відповідають нормі. Простежується виразна ізоморфність (схожість) клітин. Ядра клітин містять переважно одне ядро. Цитоплазма гепатоцитів рівномірно пофарбована. Наявність двоядерних клітин у межах норми, гепатоцитів з реактивними змінами ядра і цитоплазми, що свідчили б про напругу функціонального стану органу, не виявлено. Не виявлено також клітин із апоптотичними змінами (рис. 5.1). Порушень мікроциркуляції не зареєстровано, стан клітинної системи імунного нагляду у межах норми.

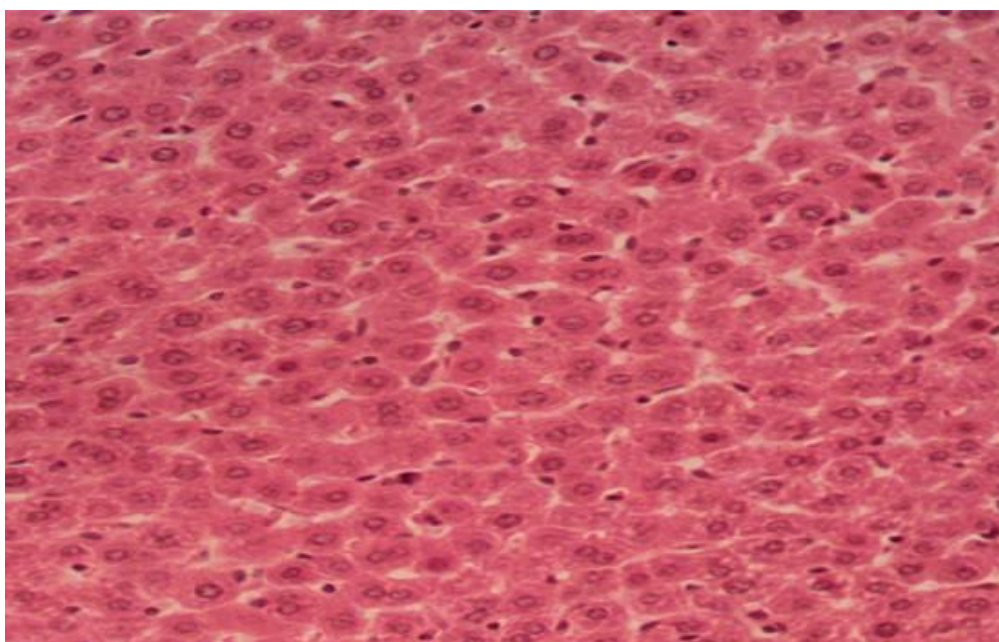


Рис. 5.1 Печінка інтактного щура. Нормальний стан печінкової паренхіми (x200). Гематоксилін-еозин

За тривалого уведення тетрахлорметану виявлені численні ознаки його гепатотоксичної дії. Спостерігали жирову й гідропічну дистрофію гепатоцитів різної виразності з переважно перипортальною локалізацією, іноді з втратою балкового рисунка цих зон при незмінній загальній гістоархітектоніці печінкової паренхіми. У синусоїдальних капілярах реєстрували збільшення вмісту лімфоцитів, простежено дрібні ділянки лізису гепатоцитів (рис. 5.2).

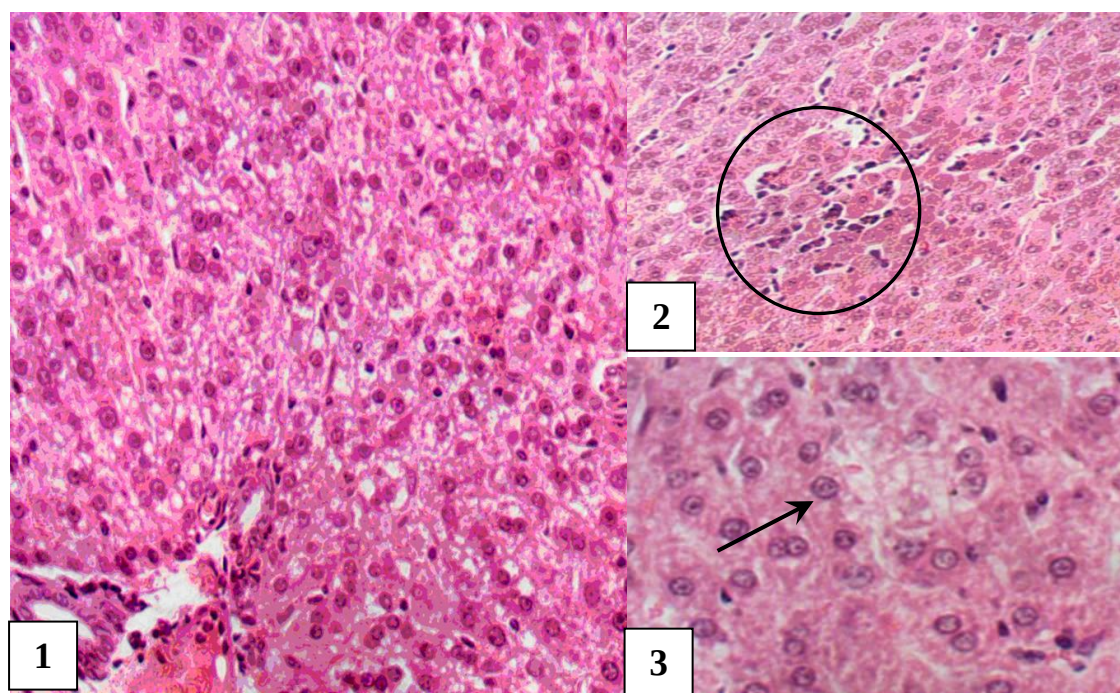


Рис. 5.2 Печінка щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

1 – дистрофія перипортальних гепатоцитів, дрібні зони втрати радіального рисунка (x200);

2 – збільшення вмісту лімфоцитів у синусоїдальних капілярах (x200);

3 – дрібна ділянка літичного некрозу гепатоцитів (x250).

Гематоксилін-еозин

У різних місцях часточок зареєстровано осередки коагуляційного некрозу клітин різного розміру, які у різному ступеню інфільтровані або заміщені мононуклеарними елементами. Подекуди, навколо тріад, фіксували лімфоцитарно-макрофагальну інфільтрацію. Іноді клітини інфільтрату руйнували межову пластинку та проникали у паренхіму (рис. 5.3).

Виразно підвищено апоптоз гепатоцитів у всіх тварин. Зафіксовано різні стадії апоптотичних змін – від початкових (маргінація хроматину, пікноз, гіперхроматоз, каріорексис) до кінцевих – цілком сформованих тілець Каунсільмена, які виштовхувалися з печінкової балки у просвіт синусоїда, де зазнавали різного ступеню виразності фагоцитоз (рис. 5.4). Значно збільшено мітоз гепатоцитів (рис. 5.5).

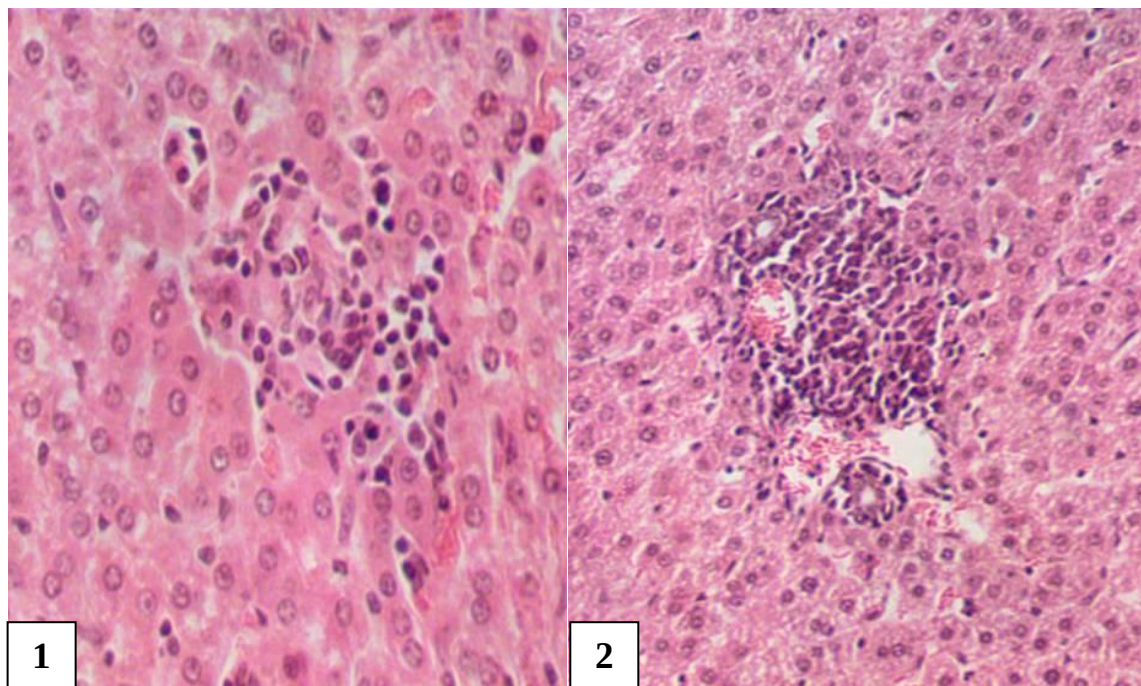


Рис. 5.3 Печінка щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

1 – осередок некрозу гепатоцитів, інфільтрований мононуклеарами (x250);

2 – круглоклітинна інфільтрація триади, руйнація межової пластинки з проникненням клітин інфільтрату у паренхіму (x200).

Гематоксилін-еозин

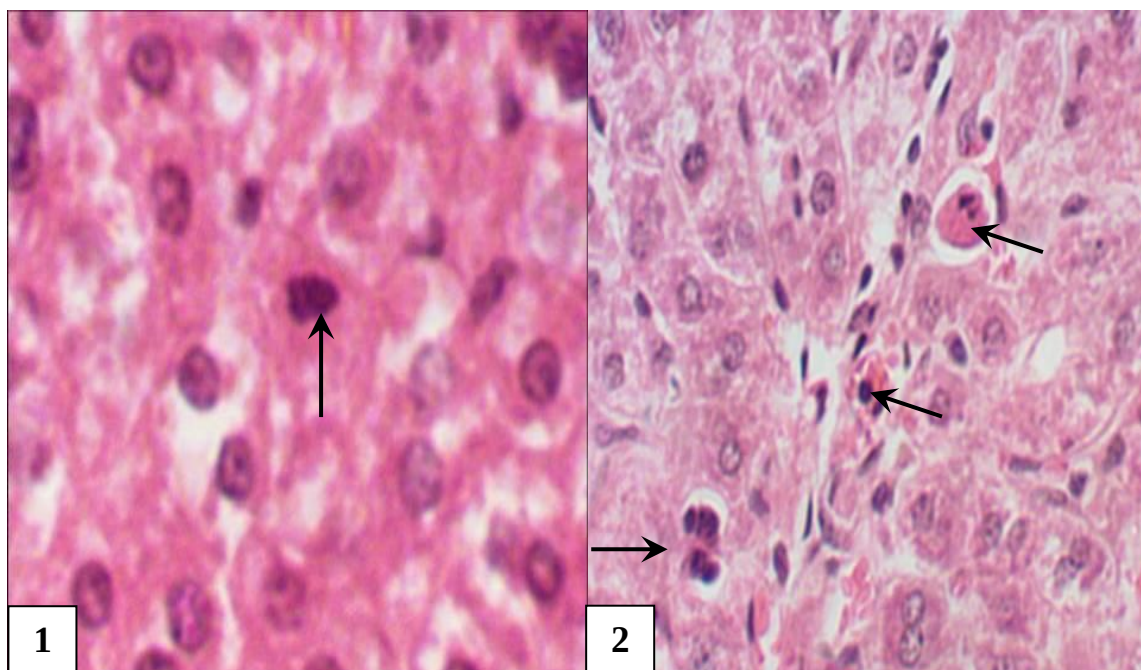


Рис. 5.4 Печінка щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Апоптотично змінені гепатоцити:

- 1 – гіперхроматоз, ущільнення ядерного хроматину;
 - 2 – тільця Каунсільмена у синусоїдальних капілярах (x250).
- Гематоксилін-еозин

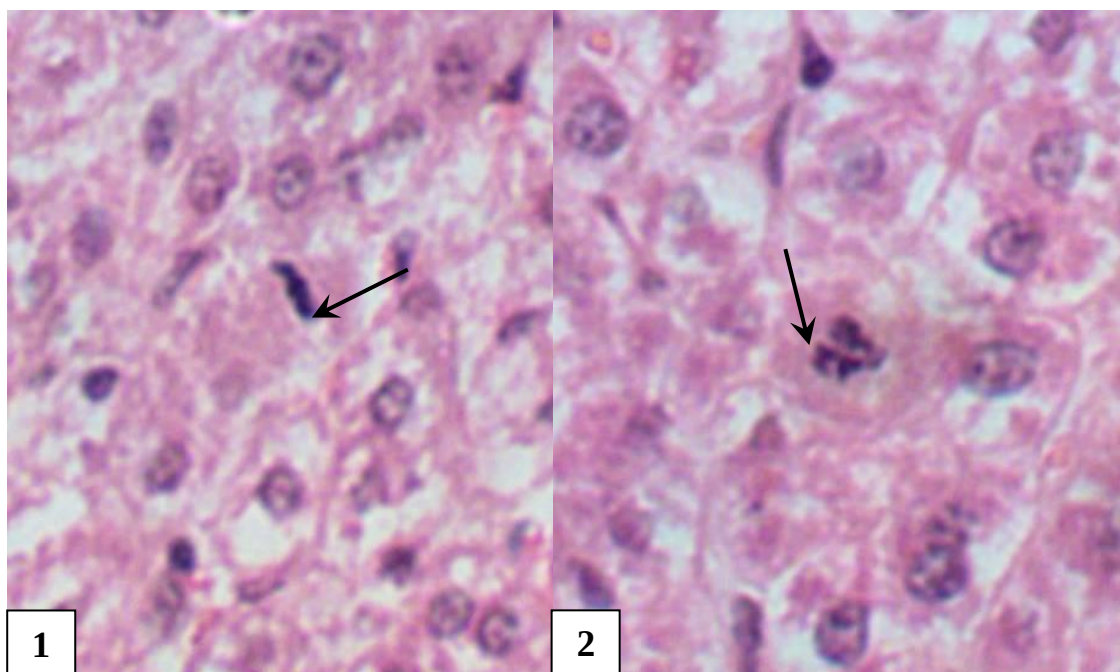


Рис. 5.5 Печінка щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Мітоз у гепатоцитах:

- 1 – метафаза;
- 2 – анафаза (x400).

Гематоксилін-еозин

Застосування тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану. За його уведення у переважної більшості щурів були відсутні ознаки дистрофії, гепатолізису. Лише у двох тварин виявлені помірні за розміром осередки перипортальної змішаної гідропічної та жирової дистрофії гепатоцитів (рис. 5.6).

У всіх тварин виразно знижено апоптоз, мітоз у клітинах не реєстрували. Водночас мали місце дрібні осередки некрозу гепатоцитів, круглоклітинна інфільтрація частини триад без руйнації межової пластинки та проникнення клітин інфільтрату у паренхіму (рис. 5.7).

За застосування тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг у 80 % щурів були відсутні зміни дистрофічного характеру, некроз та мононуклеарна інфільтрація, не простежено апоптоз гепатоцитів (рис. 5.8). Клітин у стані поділу не зареєстровано.

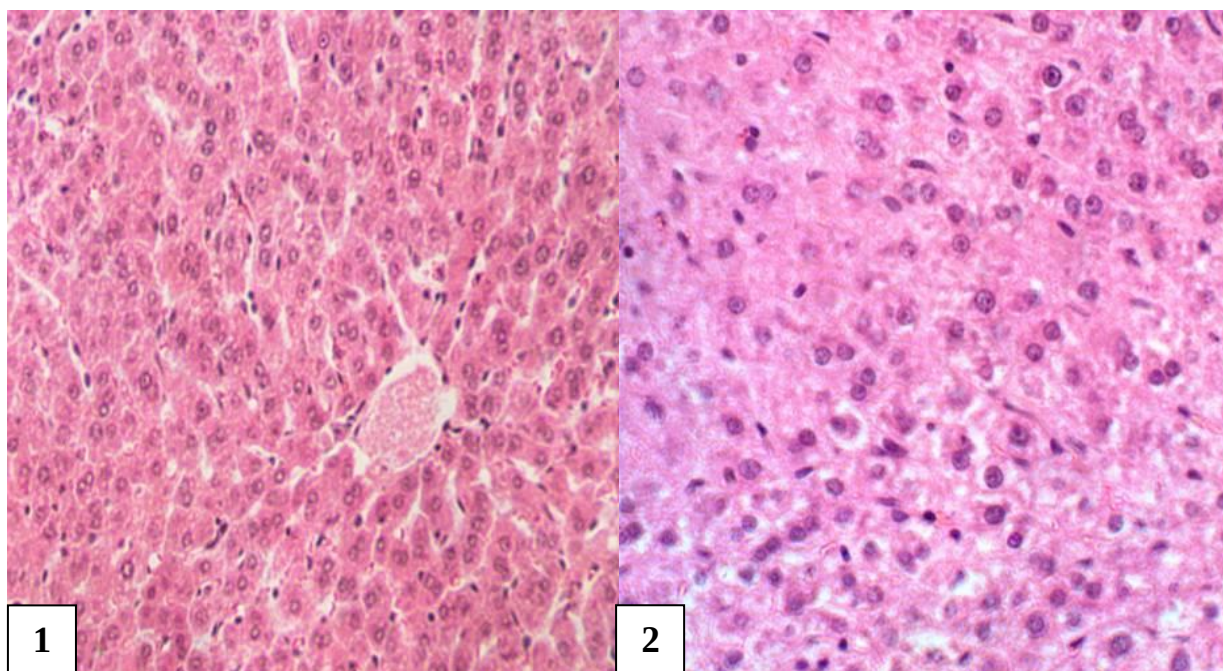


Рис. 5.6 Печінка щурів за уведення тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

- 1 – печінкова паренхіма не змінена (x200);
- 2 – осередок вакуольної дистрофії гепатоцитів перипортально (x250).

Гематоксилін-еозин

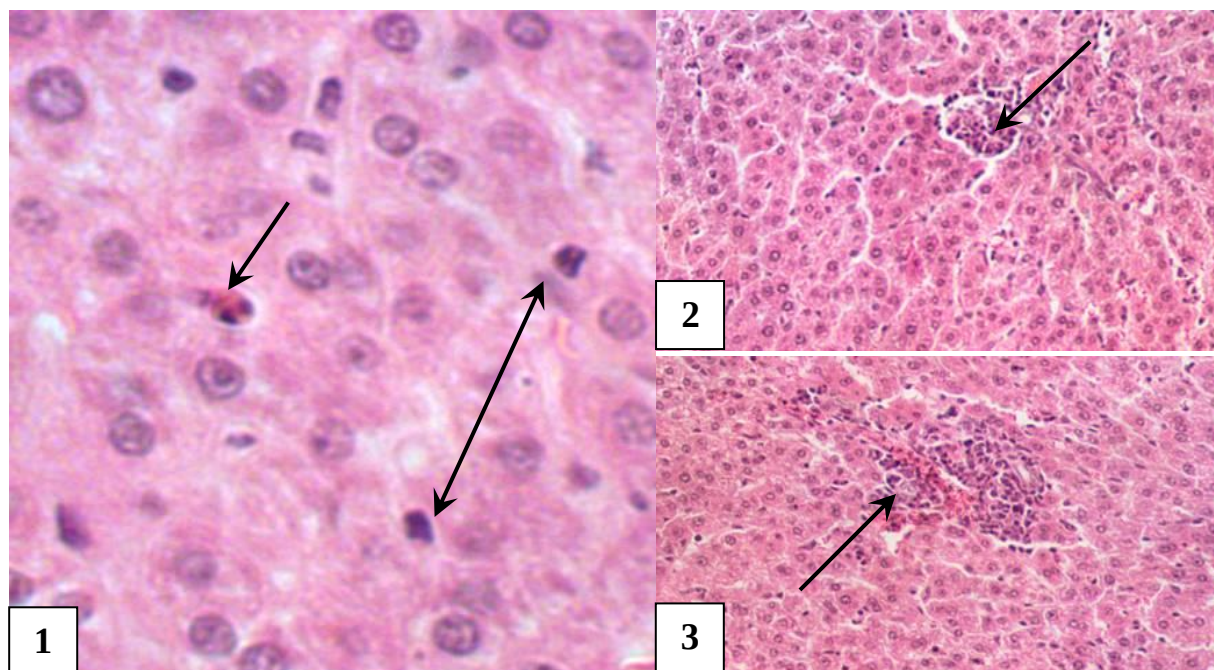


Рис. 5.7 Печінка щурів за введення тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

1 – тільце Каунсільмена, ущільнення, конденсація ядерного хроматину;
2 – дрібний осередок некрозу гепатоцитів, інфільтрований мононуклеарами;

3 – круглоклітинна інфільтрація тріади без руйнації межової пластинки: (1 – x400, 2-3 – x200). Гематоксилін-еозин

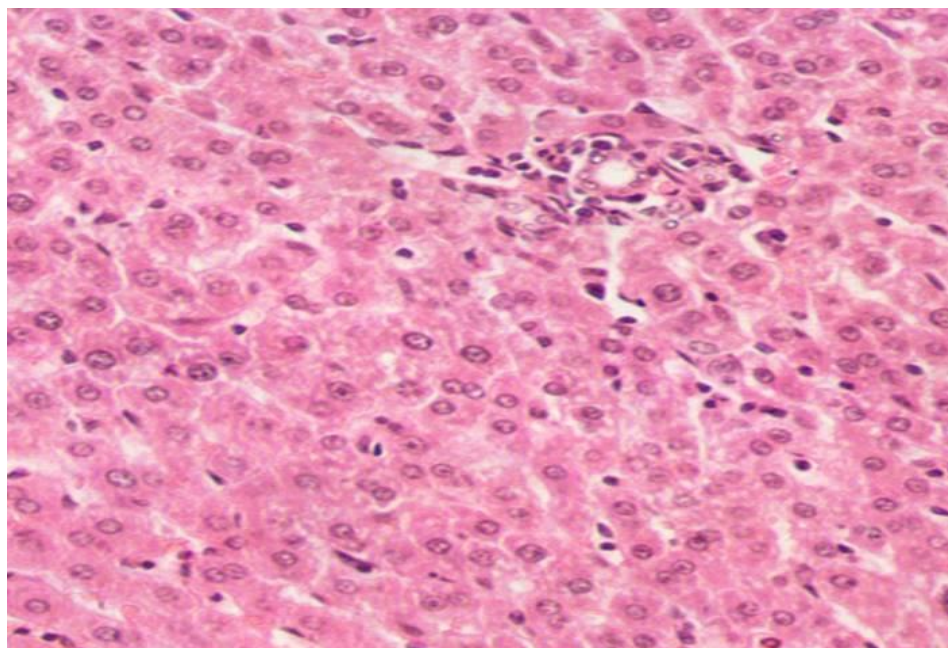


Рис. 5.8 Печінка щура за введення тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Відсутність змін патологічного характеру у паренхімі органу (x250). Гематоксилін-еозин

У частини піддослідних тварин дистрофія мала змішаний характер (гідропічна та жирова), у інших – тільки жировий характер (рис. 5.9-5.11).

Застосування тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту виразно покращило мікроскопічну картину печінки переважної більшості піддослідних щурів. Стан паренхіми часточок майже не відрізнявся від інтактного контролю. Лише у двох щурів простежено дрібні осередки некрозу гепатоцитів, мононуклеарна інфільтрація частини триад іноді з порушенням цілісності межової пластинки та проникненням клітин у паренхіму часточки (рис. 5.9).

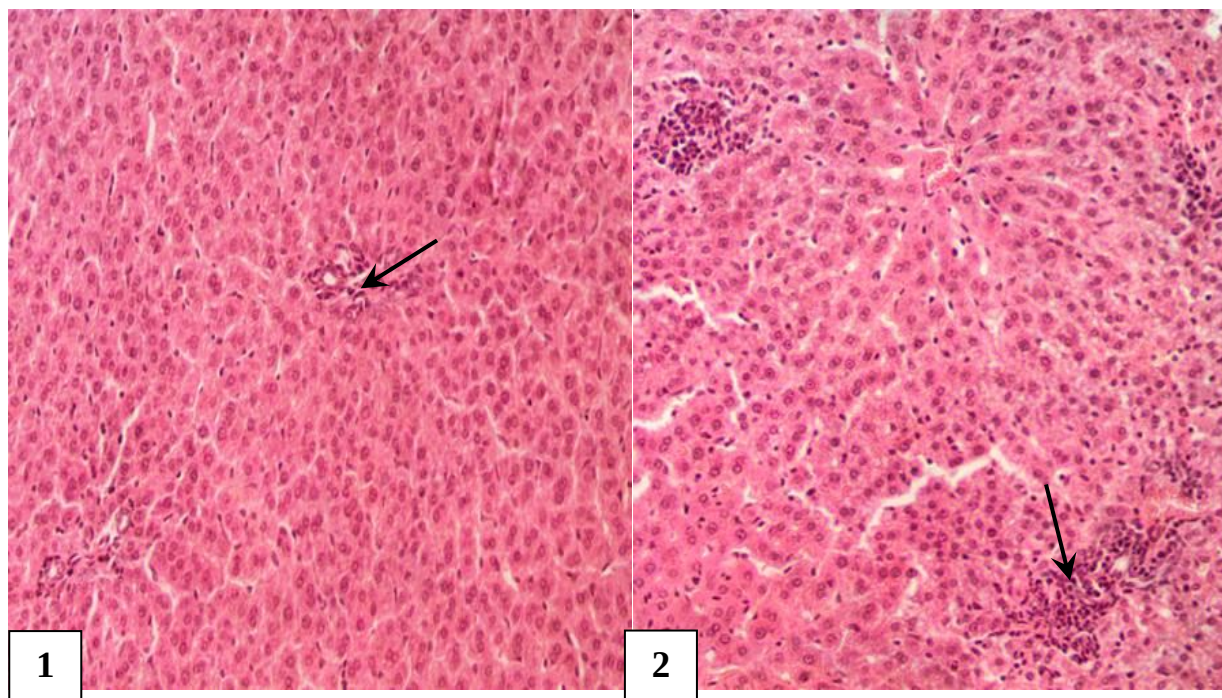


Рис. 5.9 Печінка щура за уведення тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

- 1 – гістоструктура тканини не змінена;
- 2 – запальна мононуклеарна інфільтрація триади з порушенням межової пластинки та проникненням клітин у часточку, дрібний осередок некрозу (x200).

Гематоксилін-еозин

У цих щурів спостерігали поодинокі апоптотичні гепатоцити. Клітин у стані поділу не зареєстровано (рис. 5.10).

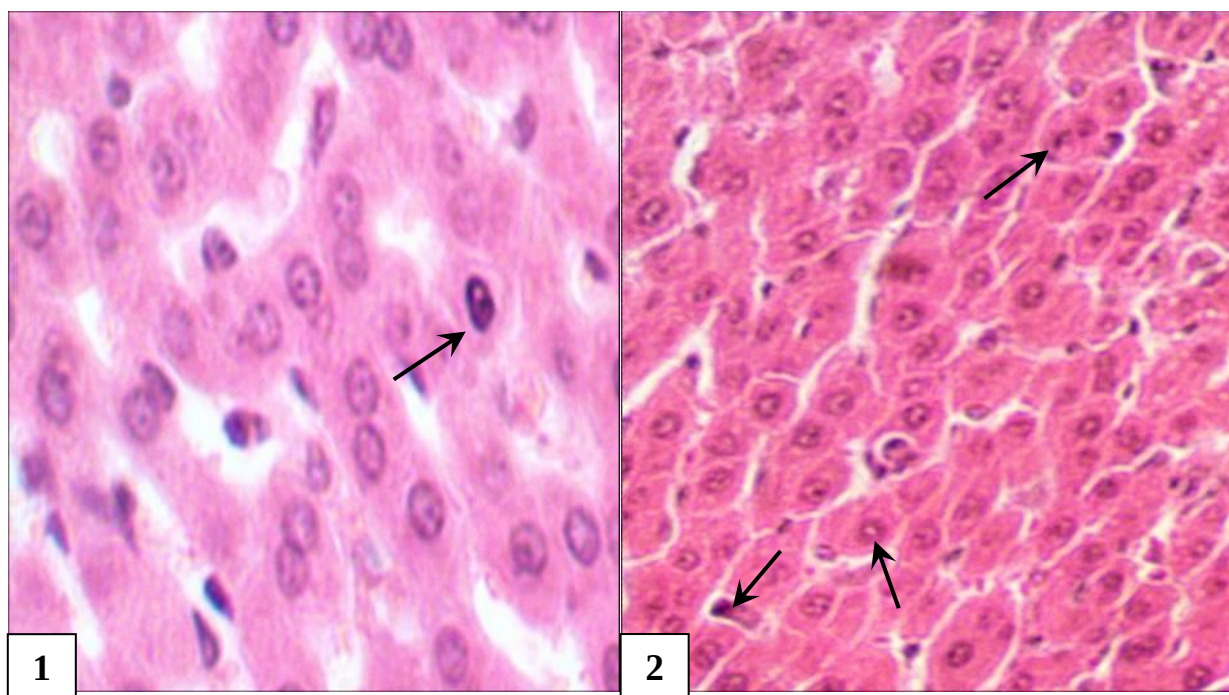


Рис. 5.10 Печінка щурів за введення тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

- 1 – початкова фаза апоптозу (маргінація хроматину);
- 2 – сформовані тільця Каунсільмена у синусоїдах (1 – х 250, 2 – х200).

Гематоксилін-еозин

Уведення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг на тлі експериментального гепатиту запобігало проявам гепатотоксичної дії тетрахлорметану у піддослідних тварин. Дистрофія гепатоцитів або не проглядалася, або зони локалізації її були звужені, виразність вакуолізації зменшена (рис. 5.11, рис. 5.12).

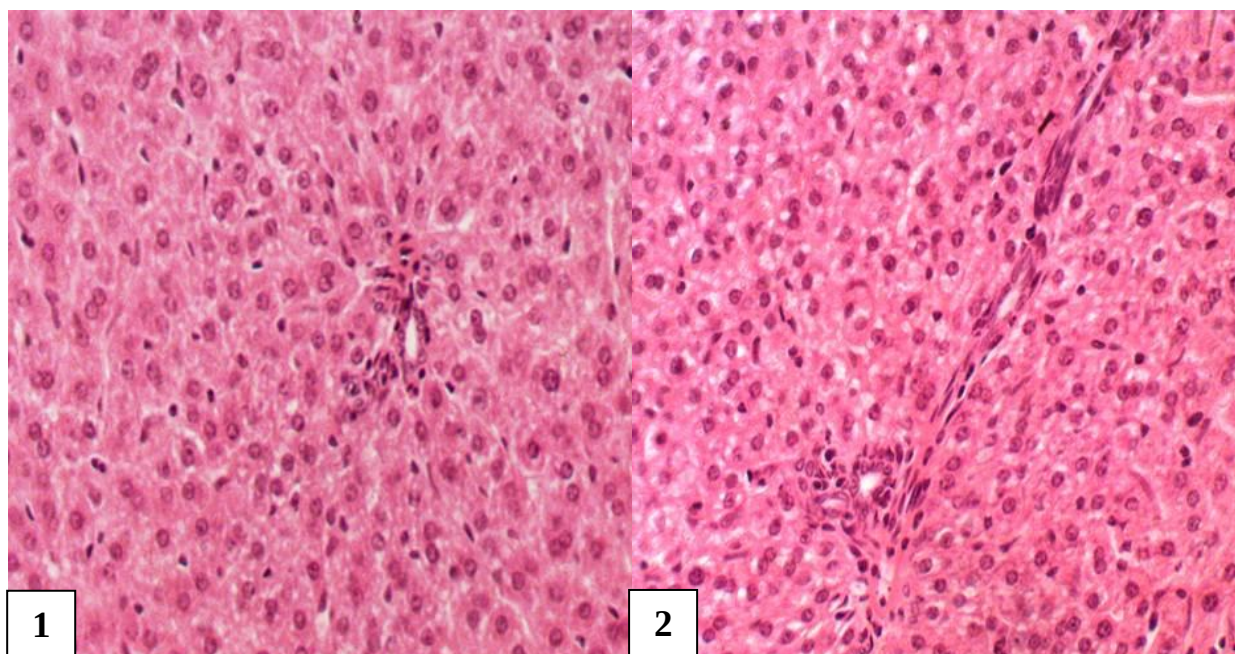


Рис. 5.11 Печінка щурів за уведення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг на тлі тетраклорметанового гепатиту:

- 1 – печінкова паренхіма не змінена, дисрофія гепатоцитів відсутня;
 - 2 – помірна змішана вакуолізація перипортальних гепатоцитів (x200).
- Гематоксилін-еозин

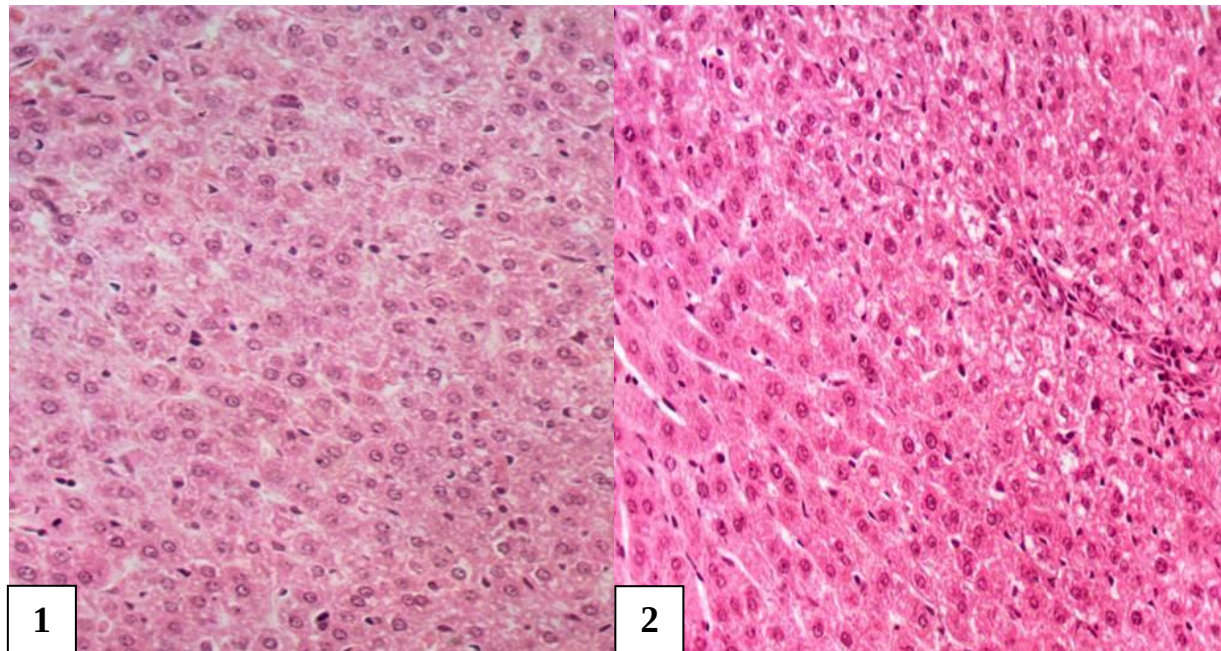


Рис. 5.12 Печінка щурів за уведення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг на тлі тетраклорметанового гепатиту:

- 1 – радіальний рисунок не змінено, дистрофія гепатоцитів відсутня;
 - 2 – змішана вакуолізація гепатоцитів перипортальної зони (x200).
- Гематоксилін-еозин

Практично відсутній у всіх щурів коагуляційний та літичний некроз, мононуклеарна інфільтрація портальних трактів. Внутрішня межа пластинка збережена. Значно зменшено прояви апоптозу (рис. 5.13).

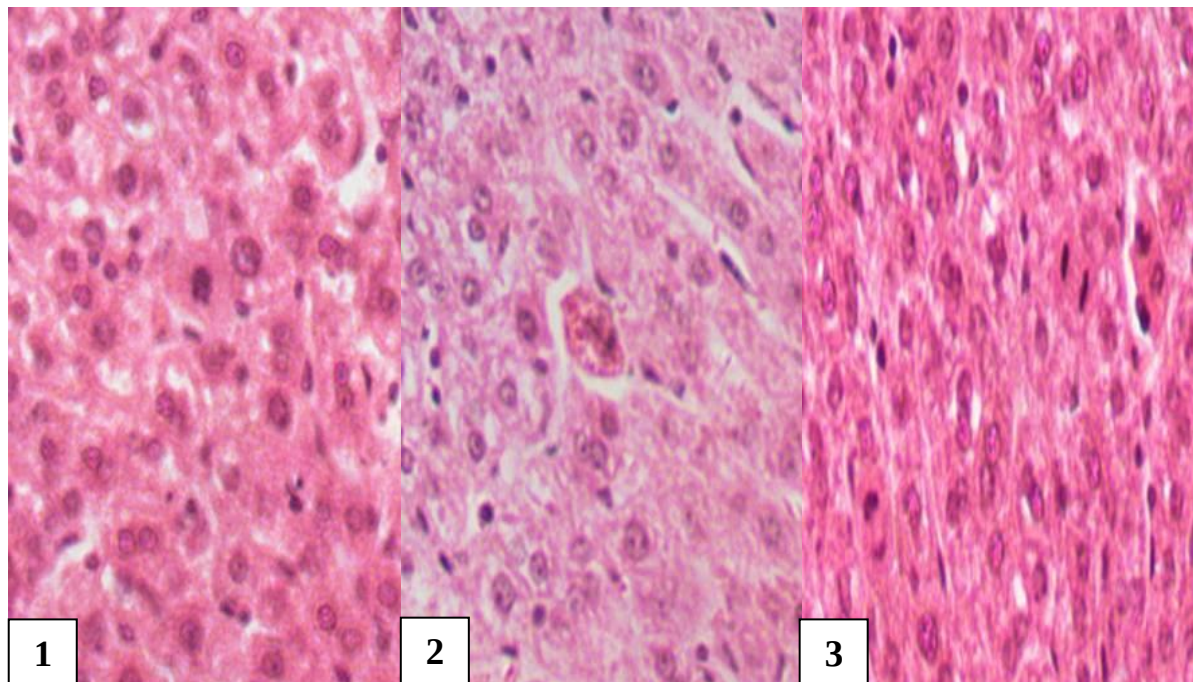


Рис. 5.13 Печінка щурів за уведення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

- 1 – початкова стадія апоптозу;
- 2 – сформоване тільце Каунсільмена у синусоїді;
- 3 – мітоз у клітинах (1, 3 – х200, 2 – х250).

Гематоксилін-еозин

Переважаючо видно лише початкові стадії апоптотичних змін. У деяких тварин ще підвищено мітоз гепатоцитів (рис. 5.13).

Кверцетин у дозі 50 мг/кг за уведення на тлі тетрахлорметанового гепатиту запобігав розвитку дистрофії гепатоцитів у переважної більшості щурів, проте інфільтрація частини портальних трактів, ділянки підвищеної насиченості синусоїдальних капілярів лімфоцитами мали місце практично у всіх тварин (рис. 5.14).

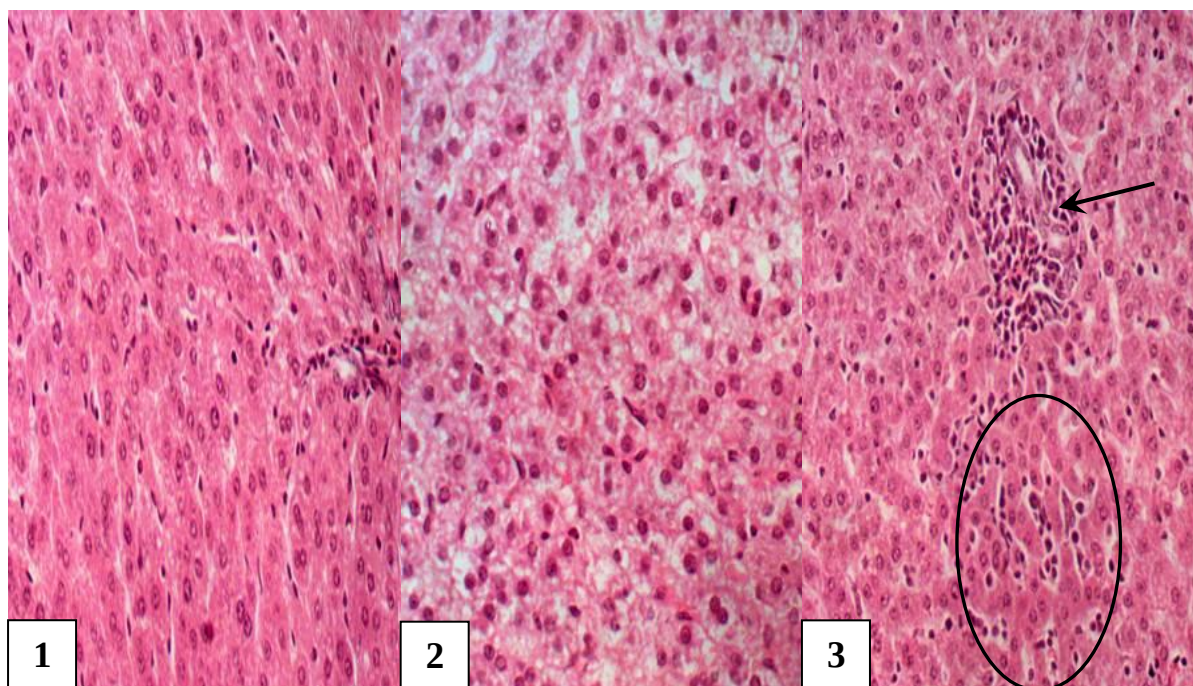


Рис. 5.14 Печінка щурів за уведення кверцетину у дозі 50 мг/кг на тлі тетраклорметанового гепатиту:

- 1 – нормальний стан паренхіми;
- 2 – змішана дистрофія гепатоцитів;
- 3 – клітинна інфільтрація навколо тріади, збільшення лімфоцитів у синусоїдах (1, 3 – $\times 200$, 2 – $\times 250$).

Гематоксилін-еозин

Виразно знижено рівень апоптозу, виявлені лише поодинокі гепатоцити з маргінацією хроматину й пікнозом ядра та нечисленні залишкові апоптозні тільця у просвіті синусоїдів (рис. 5.15). У частини тварин у клітинах залишався підвищеним рівень мітозів (рис. 5.16).

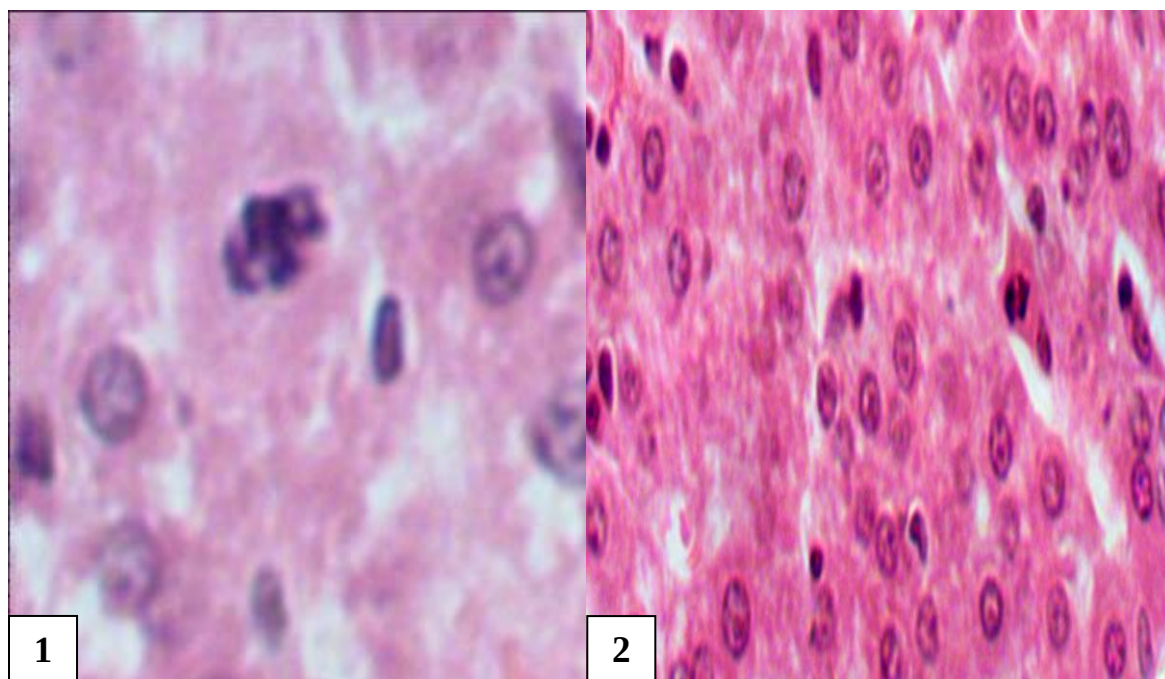


Рис. 5.15 Печінка щурів за уведення кверцетину у дозі 50 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту:

- 1 – конденсація, фрагментація ядерного хроматину у гепатоциті;
- 2 – залишкове апоптозне тільце у синусоїді (1 – x400, 2 – x250).

Гематоксилін-еозин

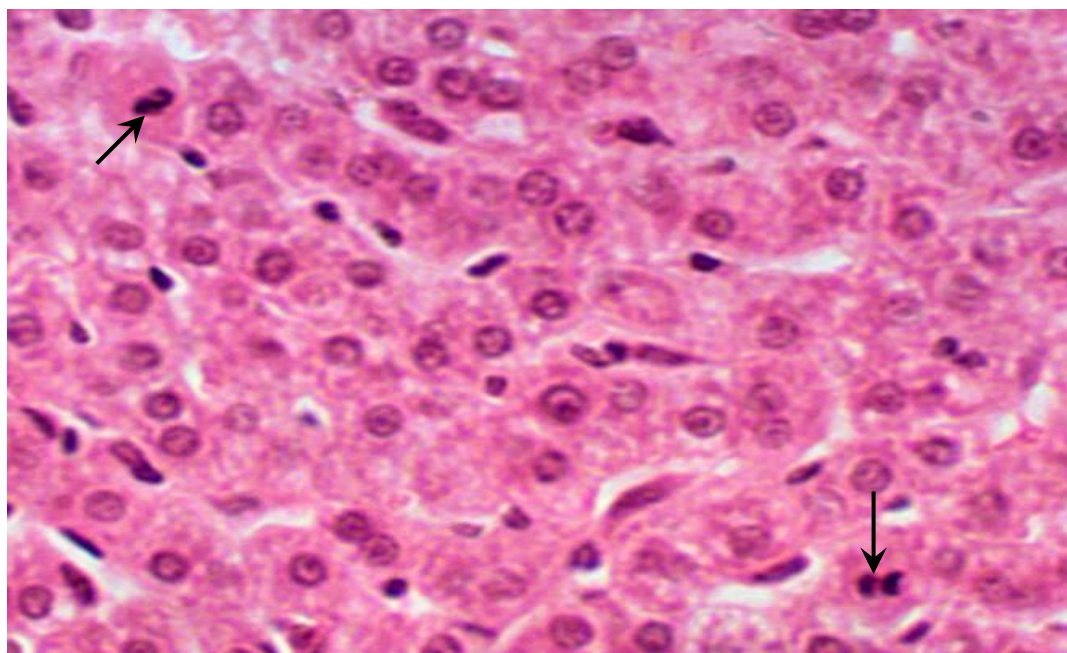


Рис. 5.16 Печінка щура за уведення кверцетину у дозі 50 мг/кг на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Мітоз гепатоцитів (x250).

Гематоксилін-еозин

5.3 Дослідження хронічної токсичності сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої: вплив на функціональний стан та лабораторні показники щурів

На завершальному етапі було проведено вивчення токсикологічних властивостей тест-зразків лаванди вузьколистої у хронічному експерименті для обґрунтування безпеки застосування у клінічній практиці [153-155]. Спостереження за піддослідними тваринами проводились протягом 90 діб під час уведення тест-зразків. Для об'єктивної оцінки впливу досліджуваних фітоекстрактів за багаторазового уведення на організм щурів, окрім показників загальнотоксичної дії використовували показники лабораторних та біохімічних аналізів крові й сечі. У ході дослідження встановлено, що внутрішньошлункове уведення тест-зразків лаванди в обраних дозах протягом усього періоду спостережень не мало значущого негативного впливу на загальний стан, зовнішній вигляд (стан шкірних покривів і слизових оболонок) та поведінку щурів. Вживання їжі та води у тварин дослідних груп не мало відмінностей від тварин з групи інтактного контролю. Протягом усього експерименту не було зафіксовано жодного випадку загибелі тварин.

Одним із інтегральних показників, що вивчався, була динаміка маси тіла щурів. За цим показником протягом усього експерименту не було зафіксовано значущих відмінностей у показниках щурів інтактною та дослідних груп під впливом тест-зразків лаванди. Усі показники маси тіла тварин знаходились у межах фізіологічної норми для даної вікової групи щурів.

Токсикологічні характеристики тест-зразків екстрактів лаванди вузьколистої при хронічному внутрішньошлунковому уведенні також оцінювали за показниками клінічного аналізу сечі щурів на основі даних станом на 45 та 90 добу дослідження (табл. 5.8). Так, протягом експерименту не було зареєстровано статистично значущого впливу екстрактів лаванди порівняно з інтактною групою на показники спонтанного добового діурезу,

питомої щільності та рН сечі тварин. Усі зазначені показники знаходились у межах фізіологічної норми.

Таблиця 5. 8

Показники клінічного аналізу сечі щурів за хронічного уведення тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, n = 48

Показники клінічного аналізу сечі	Інтактний контроль	Тест-зразок №1, 100 мг/кг	Тест-зразок №2, 100 мг/кг	Тест-зразок №3, 100 мг/кг
45 доба				
Діурез, мл/доба	8,5±0,2	8,6±0,2	8,9±0,2	8,9±0,3
Питома щільність	1,021±0,006	1,023±0,005	1,025±0,006	1,022±0,007
рН	5,95±0,16	6,00±0,16	5,96±0,14	5,85±0,16
Загальний білок, мг/доба	1,34±0,07	1,38±0,07	1,35±0,08	1,41±0,08
Глюкоза, ммоль/доба	0	0	0	0
90 доба				
Діурез, мл/доба	10,2±0,4	10,4±0,5	11,6±0,4	12,2±0,3
Питома щільність	1,022±0,004	1,020±0,005	1,021±0,005	1,024±0,005
рН	5,91±0,12	5,85±0,17	5,80±0,15	5,90±0,15
Загальний білок, мг/доба	1,44±0,10	1,41±0,08	1,39±0,09	1,46±0,09
Глюкоза, ммоль/доба	0	0	0	0

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Застосування тест-зразків лаванди також не мало вірогідного впливу на показники рівня глюкозурії у щурів усіх експериментальних груп, при цьому даний показник не визначався загальноприйнятими методами кількісного та якісного аналізу, що знаходиться у межах фізіологічної норми.

У ході аналізу сечового осаду тварин, що отримували екстракти лаванди у досліджених дозах, будь-яких ознак сечового синдрому та патофізіологічних змін у співвідношеннях формених елементів визначено не було. Вміст еритроцитів, лейкоцитів, епітелію та циліндрів знаходився у межах фізіологічної норми та на рівні інтактних тварин, по 0-3 у полі зору.

Результати вивчення впливу тест-зразків лаванди на азотистий обмін щурів за хронічного уведення наведено у табл. 5.9. Дані показники віддзеркалюють як функціональні можливості сечовидільної системи піддослідних тварин, так і стан білкового та азотистого обмінів.

Отримані результати свідчать, що при тривалому застосуванні тест-зразків лаванди статистично значущого впливу на показники азотистого обміну у тварин не спостерігається. Коливання сечовини й креатиніну крові знаходяться у межах фізіологічної норми.

Результати аналізу біохімічних показників крові щурів за хронічного уведення тест-зразків лаванди наведено у табл. 5.10.

Отримані дані свідчать, що тест-зразки лаванди у вивчених дозах не мали статистично значущого впливу на рівень біохімічних показників, що досліджувались, у порівнянні з інтактними тваринами. У цілому всі досліджувані показники: глюкоза, загальний білок, холестерол, загальний білірубін, активність АлАТ і АсАТ у інтактній та дослідних групах знаходяться у діапазоні показників нормальних величин для щурів і не виходять за межі фізіологічної норми. Це свідчить про те, що тест-зразки лаванди вузьколистої у досліджених дозах за внутрішньошлункового шляху уведення не впливають на показники, які характеризують функціональний стан печінки й нирок щурів.

Вплив тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на азотистий обмін шурів за хронічного уведення, n=48

Дослідна група	Сечовина крові, ммоль/л	Креатинін крові, мкмоль/л	Креатинін сечі, ммоль/л	ШКФ, мл/доба
45 доба				
Інтактний контроль	4,38±0,12	43,52±3,03	2,07±0,23	393,4±27,3
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	4,39±0,11	42,28±3,05	1,92±0,22	378,9±26,9
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	4,49±0,14	46,88±3,25	2,05±0,21	382,4±26,6
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	4,55±0,15	43,94±2,88	1,98±0,23	387,6±27,8
90 доба				
Інтактний контроль	4,75±0,33	44,22±3,08	1,81±0,17	493,9±23,7
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	4,57±0,32	45,20±3,14	1,79±0,18	472,6±22,3
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	4,22±0,29	43,79±3,04	1,73±0,16	488,5±24,1
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	4,71±0,30	44,67±3,12	1,73±0,16	484,7±23,7

Примітка. n – кількість тварин у групі.

**Біохімічні показники крові щурів за хронічного уведення тест-зразків
сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, n = 48**

Показники біохімічного аналізу крові	Інтактний контроль	Тест-зразок №1, 100 мг/кг	Тест-зразок №2, 100 мг/кг	Тест-зразок №3, 100 мг/кг
45 доба				
Глюкоза, ммоль/л	3,72±0,18	3,74±0,19	3,85±0,19	3,59±0,17
Загальний білок, г/л	73,25±2,12	73,40±2,13	73,15±2,11	73,35±2,15
Холестерол, ммоль/л	1,52±0,08	1,56±0,08	1,58±0,09	1,51±0,08
Загальний білірубін, мкмоль/л	6,46±0,17	6,10±0,17	5,78±0,16	6,12±0,14
АлАТ, мккат/л	0,42±0,01	0,41±0,01	0,39±0,02	0,36±0,01
АсАТ, мккат/л	0,72±0,02	0,70±0,02	0,70±0,03	0,68±0,03
90 доба				
Глюкоза, ммоль/л	3,85±0,19	3,66±0,17	3,97±0,18	3,90±0,18
Загальний білок, г/л	72,36±2,10	71,88±2,09	71,84±2,09	72,33±2,11
Холестерол, ммоль/л	1,64±0,07	1,58±0,07	1,55±0,06	1,50±0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	6,06±0,18	5,90±0,17	5,69±0,18	5,34±0,16
АлАТ, мккат/л	0,38±0,01	0,35±0,01	0,34±0,02	0,33±0,01
АсАТ, мккат/л	0,73±0,02	0,69±0,01	0,68±0,01	0,69±0,02

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Протягом дослідження також проводили спостереження за картиною периферичної крові тварин під впливом внутрішньошлункового уведення екстрактів лаванди. Аналіз отриманих гематологічних показників тварин (табл. 5.11, 5.12) свідчить, що при хронічному застосуванні тест-зразків лаванди у досліджених дозах токсичного впливу на показники периферичної крові щурів не відбувається. Усі показники знаходяться у межах фізіологічної норми та не мають вірогідних відмінностей від інтактної групи.

Таблиця 5.11

Показники клінічного аналізу крові щурів за хронічного уведення тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (n=48)

Дослідна група	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	КП	Лейкоцити, $10^9/л$	ШОЕ, мм/год
45 доба					
Інтактний контроль	147,4±3,9	5,06±0,12	0,88±0,01	8,95±0,24	4,32±0,37
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	145,5±3,8	5,13±0,13	0,86±0,01	8,76±0,23	4,31±0,34
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	147,9±3,9	5,11±0,11	0,87±0,01	8,75±0,22	4,14±0,31
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	148,8±3,8	5,16±0,12	0,85±0,01	8,45±0,25	4,06±0,33
90 доба					
Інтактний контроль	145,1±3,8	5,11±0,09	0,84±0,02	9,18±0,24	4,12±0,36
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	146,4±3,7	4,98±0,10	0,88±0,01	9,10±0,25	4,06±0,39
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	147,2±3,9	5,10±0,10	0,86±0,02	9,02±0,25	4,02±0,42
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	146,9±3,8	5,05±0,09	0,87±0,02	8,88±0,24	4,02±0,40

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 5.12

Вплив тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої на показники лейкоцитарної формули щурів за хронічного уведення (n=48)

Дослідна група	Нейтрофіліюні, %	Нейтрофілі паличко-ядерні, %	Нейтрофілі сегменто-ядерні, %	Еозинофіли, %	Базофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
45 доба							
Інтактний контроль	–	1,00±0,16	21,65±0,50	1,00±0,03	–	3,56±0,30	72,76±0,82
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	–	0,81±0,18	22,25±0,40	0,84±0,20	–	3,29±0,32	72,70±0,76
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	–	1,15±0,20	22,18±0,45	1,07±0,10	0,09±0,10	3,18±0,40	72,34±0,90
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	–	0,98±0,18	21,91±0,45	0,89±0,18	–	3,36±0,36	72,88±0,78
90 доба							
Інтактний контроль	–	1,20±0,20	20,64±0,57	0,80±0,14	–	3,74±0,22	73,70±0,60
Тест-зразок №1, 100 мг/кг	–	1,12±0,18	20,82±0,58	1,00±0,15	–	3,96±0,22	73,20±0,60
Тест-зразок №2, 100 мг/кг	–	1,48±0,27*	22,22±0,55	0,94±0,32	0,12±0,11	3,60±0,27	71,44±0,68
Тест-зразок №3, 100 мг/кг	–	1,44±0,33	22,08±0,60	0,68±0,23	–	4,37±0,38	70,92±1,10

Примітки:

1. * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
2. n – кількість тварин у групі.

Наведені у табл. 5.12 параметри гемограми щурів свідчать, що на 45 та 90 добу дослідження показники вмісту гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів,

КП та ШОЕ тварин на тлі застосування тест-зразків екстрактів лаванди не відрізнялися від показників інтактних щурів та знаходились у межах фізіологічної норми. У лейкоцитарній формулі щурів дослідних груп (табл. 5.12) за хронічного застосування тест-зразків лаванди відсоткове співвідношення різних форм лейкоцитів також відповідало інтактним тваринам та не відрізнялося від показників норми. Винятком можна вважати лише підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів під впливом тест-зразка №2 станом на 90 добу дослідження, що вірогідно перевершує інтактний рівень, але, не зважаючи на це, знаходиться у межах фізіологічної норми для щурів.

Висновки до розділу 5

1. Карагенін спричиняє розвиток вираженого запалення, що супроводжується активацією фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищенням рівня продуктів ПОЛ і зниженням активності каталази. Диклофенак натрію значно знижує виразність запальної реакції, пригнічуючи міграцію та активацію нейтрофілів, що підтверджує його ефективність як протизапального засобу. Водний екстракт лаванди (тест-зразок №1) виявляє помірну протизапальну та імуномодулювальну дію, тоді як екстракт, отриманий 70% етанолом (тест-зразок №3), виявляє більш виражений, але менш стабільний ефект. Найбільш збалансований вплив продемонстрував екстракт, отриманий 40% етанолом (тест-зразок №2), що свідчить про оптимальне співвідношення біоактивних сполук для регуляції запального процесу. Метод екстракції відіграє ключову роль у визначенні фармакологічних властивостей екстрактів лаванди, що необхідно враховувати при їх подальшому вивченні та застосуванні.

2. На моделі хронічного тетрахлометанового гепату у щурів застосування тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг запобігає проявам цитолітичного і холестатичного синдромів, нормалізує

трансаміназну активність крові і ЛФ, знижує вміст загального білірубіну, що свідчить про зменшення запального процесу у печінці, індукцію регенерації органу, нормалізацію жовчоутворення. Досліджувані екстракти трави лаванди вузьколистої (тест-зразки №2 і 3) вірогідно зменшували ПОЛ, підвищували вміст ВГ і нормалізували показники ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту щурів.

3. Морфологічними дослідженнями підтверджено, що за хронічного (45 діб) уведення піддослідним щурам тетрахлорметану розвивається жирова дистрофія, збільшується вміст лімфоцитів у синусоїдальних капілярах, гепатолізис, коагуляційний некроз гепатоцитів. Застосування експериментальних тест-зразків екстрактів лаванди вузьколистої коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та сприяє відновленню гепатоцитів. Тест-зразки №2 і 3 за виразністю зниження кількості осередків гепатолізісу, некрозу та жирової дистрофії переважали референс-препарат кверцетин у дозі 50 мг/кг.

4. За хронічного (90 діб) внутрішньошлункового уведення тест-зразки лаванди у дозі 100 мг/кг не викликають загибелі щурів. Встановлено, що на тлі тривалого застосування тест-зразки лаванди вузьколистої не чинять токсичного впливу на загальний стан, поведінку й динаміку маси тіла, не викликають достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі й крові, практично не впливають на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем тварин.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Мечниковського Інституту*. 2024. № 4. С. 23-28.

DOI: 10.5281/zenodo.14274801 (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних,

написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

2. Naboka O.I., Bogatyrova O.O. Study on the safety of narrow-leaved lavender extracts in rats during long-term administration / *Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень* : збірник матеріалів І наук.-практ. конф., 03–04 грудня 2024 р., м. Вінниця, ВНМУ. – Вінниця : Твори, 2024. – С. 145-146.

3. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медикобіологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали ІІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.)* / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналізуючи дані наукових джерел щодо фармакологічних властивостей сучасних протизапальних ЛЗ нестероїдної будови, слід зазначити, що, незважаючи на високу клінічну ефективність, застосування НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними ускладненнями, пов'язаними з їх механізмом дії [4, 6]. Навіть короткостроковий прийом НПЗЗ у невеликих дозах може призвести до розвитку небажаних ефектів, які зустрічаються приблизно у 25% випадків, а у 5% хворих – становлять загрозу для життя [1, 32, 36, 45]. Саме тому, незважаючи на різноманітний асортимент НПЗЗ, для корекції запалення постійно проводиться пошук нових комплексних схем лікування та ЛЗ з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним із перспективних напрямків створення безпечних і ефективних протизапальних ЛЗ є фітотерапія [12, 25].

З наукових джерел відомо про широке терапевтичне використання *L. angustifolia* як альтернативної медицини, ефективною для широкого спектру захворювань [15, 17, 94-98]. Лаванда вузьколиста (*Lavandula angustifolia* Mill.) – одна із основних ефіроолійних культур, що вирощуються у світі. Ефіроолійна продукція лаванди широко застосовується у харчовій, парфумерно-косметичній та фармацевтичній промисловості [13].

Нами було проаналізовано наукові статті, статистичні дані фахівців аграрного та фармацевтичного профілю щодо культивування, хімічного складу та фармакологічної активності лаванди та її сортів [13, 15, 17, 73-79, 81-82, 94-98]. Започатковано аналіз та можливість використання керівних 95 принципів ВООЗ «Належна практика вирощування і зберігання ЛРС (GACP)» при культивуванні лаванди на нових площах України [88-91].

Отже, з метою насичення вітчизняного фармацевтичного сектора доступними фітозасобами широкого спектру дії науковцями НФаУ (аспірантом Гуріною В.О. під керівництвом д.фарм.н., професора Георгіянц В.А.) отримано

оригінальні сухі екстракти трави лаванди вузьколистої, що містять такі БАР: терпеноїди (ліналоол, лінілілацетат та сліди 1,8-цинеолу), флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин) та гідроксикоричні кислоти (розмаринова, хлорогенова), сумарний вміст фенольних речовин становить 2,02-2,60 мг/г, флавоноїдів – 1,46-3,17 мг/г, та потенційно володіють антимікробною, протизапальною, анальгетичною, гепатопротекторною дією, тобто є засобами, перспективними при запальних захворюваннях різного генезу [17].

На першому етапі роботи було вивчено асортимент ЛЗ на основі сировини лаванди на фармацевтичному ринку України, їх фармакотерапевтичну дію та застосування. Аналіз асортименту проводився згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, онлайн-агрегатору Tabletki.ua, інтернет-сторінок аптечних мереж, а також сайту електронної комерції iHerb. Проведений аналіз асортименту зареєстрованих в Україні та наявних на ринку ЛЗ, ДД та фіточаїв на основі сировини лаванди показав обмеженість пропозицій виробників, а також переважання за чисельністю засобів, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, заспокійливих засобів та засобів для нормалізації сну. Встановлено, що за складом переважна більшість засобів для внутрішнього застосування містить екстракт квіток лаванди, а засоби для зовнішнього застосування – ефірну олію лаванди. Визначено, що серед товарів аптечного асортименту засоби на основі сировини лаванди представлені у формі ЛЗ (5 найменувань), ДД (7 найменувань) та фіточаїв (3 найменування), що виробляються 6 закордонними та 9 вітчизняними виробниками. Встановлено, що варіабельність роздрібних цін на ЛЗ коливається від 17% до 36 %, що можливо пояснити відсутністю регулювання цін на дані препарати. Загалом, результати розрахунків коефіцієнту ліквідності цін на товари асортименту засобів з сировиною лаванди свідчить про їх відносну економічну доступність (для більшості товарів значення коефіцієнту знаходиться у межах від 0,001 до 0,58). За результатами проведеного аналізу та враховуючи доступність сировинної бази, можна вважати доцільним проведення

досліджень з розробки складу та технології вітчизняних ЛЗ на основі сировини лаванди вузьколистої [101-106].

Загальновідомо, що важливим аспектом на етапі доклінічних досліджень є контроль токсичності препарату [72]. Дослідження гострої токсичності на відповідних моделях тварин є невід'ємною складовою дослідження токсикологічного профілю нових субстанцій та ЛЗ, що має вирішальне значення для захисту громадського здоров'я, оскільки вплив хімічних речовин може призвести до негативних наслідків для людини. Крім того, на етапі доклінічних досліджень визначення параметрів гострої та хронічної токсичності допомагають прийняти рішення про доцільність подальшого вивчення нової речовини. Аналіз джерел літератури свідчить про обмеженість токсикологічних досліджень лаванди [153-155]. Тому, на наступному етапі було проведено вивчення токсикологічного профілю, зокрема гострої токсичності, сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої за внутрішньошлункового уведення мишам. На підставі цих досліджень зроблено висновки, що одноразове уведення водного та двох екстрактів лаванди, отриманих екстракцією водно-етанольними розчинами (40 та 70% етанолом) у дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності та будь-яких помітних змін фізіологічного стану тварин, маси їх тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволило віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). Проведені дослідження узгоджуються з даними інших дослідників, які демонструють, що LD_{50} препаратів з лаванди знаходиться в межах 2000-5000 мг/кг, тобто відноситься до V класу токсичності (2000 мг/кг $< LD_{50} < 5000$ мг/кг). Так, Mekonnen, A. та ін. показали, що значення LD_{50} екстракта, який вони досліджували, знаходиться за межами 2000 мг/кг [153]. У дослідженнях, проведених de Silva зі співавт. [156], показано, що значення LD_{50} становило 3,55 г/кг. Корейські вчені також показали, що LD_{50} ефірної олії лаванди становить більше 2000 мг/кг [157-158]. У перспективі подальших досліджень доцільно вивчення місцевоподразнювальної дії та хронічної токсичності, що

дозволить визначити потенційний вплив досліджуваних екстрактів на фізіологічні та біохімічні зміни в органах тварин після повторних уведень.

Відомо, що ефірна олія лаванди має бактерицидні та радіопротекторні властивості, містить широкий спектр БАР [17, 83]. У фармацевтичній галузі широко використовуються квітки лаванди, при цьому трава є відходами виробництва, незважаючи на велику кількість фенольних сполук у її складі [13]. Однією з причин цього на сьогодні, на нашу думку, є те, що трава лаванди є недостатньо вивченою. Фармакологічній дії лаванди присвячено багато оглядів [85, 86, 156], але представлена інформація переважно стосується олії лаванди. Тим не менше, є сучасні дослідження, що підтверджують перспективність подальших експериментальних досліджень фармакологічного потенціалу не тільки ефірної олії [156]. Щодо надземної частини лаванди, то в літературі є окремі дані про встановлену ефективність лікування пухлин головного мозку [159-160], дофамінергічні та холінергічні нейромедіатори пов'язані зі звичками до еякуляції, екстракти лаванди знижують рівень холестеролу в сироватці крові та яєчниках, екстракти лаванди виявляють естрогенні та протизапальні властивості [160-162]. На сьогодні відомі здебільшого нейротропні властивості препаратів лаванди. Зокрема, у китайській традиційній медицині екстракт трави лаванди застосовують як нейропротекторний засіб і вважають його ефективним у лікуванні хвороби Альцгеймера [134].

З іншого боку застосування лаванди часто спрямоване на боротьбу з інфекціями [163]. І саме ця властивість привернула нашу увагу з огляду не тільки на велику проблему резистентності до антибіотиків у світі [164-166]. На думку багатьох вчених антимікробна дія є позитивною і для корекції нейродегенеративних станів, особливо викликаних впливом інфекцій.

Відома роль різних мікроорганізмів у розвитку неврологічних захворювань. Зокрема, наведено експериментальні дані, що легенева інфекція, викликана *Pseudomonas aeruginosa*, спричинює системне та нейрозапалення. У свою чергу це є потенційним механізмом збільшення

проникності гематоенцефалічного бар'єру та поведінкових порушень [166]. McLoughlin et al. [167] продемонстрували, що проникність мікросудинних ендотеліальних клітин головного мозку була викликана інфекцією *S. aureus*. Показано, що високі рівні експресії мРНК кількох цитокінів і білків запалення макрофагів у моделях абсцесу головного мозку щурів, інфікованих *S. aureus*, призвели до порушення гемато-енцефального бар'єру [168-169]. Автори [170] описали неврологічні та нейрорадіологічні ускладнення гемолітико-уремічного синдрому у дорослих, викликаного інфекцією *Escherichia coli* (STEC), що продукує токсин Шига. Усі 52, крім 1 з цих хворих, мали неврологічні симптоми. Вогнищеві неврологічні ознаки, такі як двоїння в очах, труднощі з пошуком слів або гіперрефлексія, були присутні у 23 хворих, додаткові порушення орієнтації, уваги, пам'яті чи конструктивних здібностей – у 9 та помітне порушення свідомості – у 15 пацієнтів. Відповідне лікування антибіотиками є запорукою виживання пацієнтів з бактеріальною інфекцією ЦНС *K. Pneumoniae* [171]. З огляду на наведені дані, антимікробний ефект може бути корисним для корекції симптомів неврологічного дефіциту, особливо інфекційної або невідомої етіології.

Антимікробна активність для лавандової олії є відомою, на сьогодні використовується у харчовій промисловості, що дозволяє уникнути застосування антибіотиків. На особливу увагу, на нашу думку, заслуговують експериментальні дослідження ефективності лавандової олії та її комбінацій на метицилін-резистентних штаммах мікроорганізмів [172-173]. Ще однією з переваг лавандової олії є її ефективність щодо плівкоутворювальних штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [174-175]. У літературі є відомості і щодо антибактеріальної активності екстрактів, одержаних з надземної частини лаванди [176-177], зокрема проти резистентних штамів [178]. І саме ця властивість може стати вирішальною і перспективною для широкого використання препаратів лаванди у медичній практиці, оскільки плівкоутворення вважають одним із додаткових факторів патогенності мікроорганізмів [179], а здатність до утворення біоплівки штамми

патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів лежить в основі підвищення антибіотикорезистентності [180].

Наведені факти спонукали нас дослідити антимікробну активність екстрактів з трави лаванди, зокрема як можливої ланки корекції симптомів неврологічного дефіциту інфекційної етіології. Оскільки, за наведеними експериментальними даними, екстракти, одержані з наземної частини лаванди, тією чи іншою мірою повторюють фармакологічні ефекти олії, визначення їх антибактеріального потенціалу відкриває нові перспективи комплексного використання цього виду сировини. До того ж результати таких досліджень можуть надати відповідь на питання щодо фармакологічних маркерів лаванди, оскільки раніше вчені відзначали провідну роль ліналоолу в забезпеченні антимікробної дії [180].

Враховуючи вищевикладене, на наступному етапі проведено дослідження антимікробної активності тест-зразків лаванди, зокрема їх впливу на здатність руйнувати біоплівки мікробних культур або запобігати їх утворенню в умовах *in vitro*. Дизайн досліджень антимікробної активності передбачав чотири серії дослідів. У першій серії було визначено рівень і спектр антимікробної активності екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл та проведено порівняльне вивчення антимікробної активності тест-зразків лаванди відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro*. У другій серії досліджено вплив тест-зразків екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл на здатність руйнувати біоплівки та запобігати утворенню біоплівок в умовах *in vitro* з використанням чистих культур референс-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Третя серія дослідів присвячена пошуку ефективної концентрації під час вивчення антимікробної активності екстрактів лаванди. У четвертій серії дослідів досліджено вплив екстрактів лаванди на процеси біоплівкоутворення у широкому діапазоні концентрацій (10-40 мкг/мл). Для дослідження було обрано мікроорганізми, що можуть стати однією з причин проявів симптомів неврологічного дефіциту [17].

Одержані екстракти характеризуються наявністю терпеноїдів та фенольних речовин, що вважаються маркерами антимікробної активності [72, 76]. Методом тонкошарової хроматографії у всіх зразках встановлено наявність сполук терпенової природи ліналоолу та ліналілацетату. Слід зазначити, що 1,8-цинеол було визначено тільки у слідових кількостях, тому його роль в антимікробній активності навряд чи буде визначальною. Дослідження фенольних сполук методом високоефективної тонкошарової хроматографії дало можливість визначити присутність у всіх екстрактах гідроксикоричних кислот (розмаринової та хлорогенової) і флавоноїдів (гіперозиду та ізокверцитрину). При цьому екстракти лаванди, отримані 40 і 70% етанолом (тест-зразки №2 і 3), мали інтенсивніші зони, що свідчить про вищий вміст усіх компонентів у сировині порівняно з водним екстрактом (тест-зразок №1). Дослідження числових показників та хімічного складу екстрактів лаванди показало, що загальний вміст фенольних сполук та флавоноїдів є вищим у екстракті, отриманому 70 % етанолом з трави лаванди (тест-зразок №3) [17].

Порівняльний аналіз антибактеріальної активності тест-зразків продемонстрував, що найактивнішим виявився зразок №3, якому притаманна антифунгальна активність на рівні 31,25 мкг/мл, антибактеріальна активність – 62,5 мкг/мл відносно *E. coli* та 125 мкг/мл відносно мікроорганізмів *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Дещо поступається у спектрі антимікробної активності зразок №2, до якого не виявив чутливості капсульний мікроорганізм *K. pneumoniae*. Також досліджуваний зразок №2 виявив антимікробну активність до *E. coli* та *P. aeruginosa* на рівні 62,5 мкг/мл, а по відношенню до *S. aureus* – 125 мкг/мл. Найбільш чутливими до зразка №2 виявилися гриби роду *Candida* (31,25 мкг/мл). Найменшу активність зареєстровано у тест-зразка №1, який виявив фонову антистафілококову активність на рівні 125 мкг/мл.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що експериментальні тест-зразки лаванди виявляють широкий спектр

антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*. Отримані результати співвідносяться з даними інших дослідників щодо екстрактів лаванди вузьколистої, які були отримані з сухих квіткових стебел лаванди і культивуються у Польщі й Австралії, вони оцінювалися щодо їхніх антимікробних властивостей [180]. Результати цих досліджень демонструють, що грампозитивні бактерії та *Candida spp.* були більш чутливими до усіх дистильованих фракцій і екстрактів лаванди, ніж *Escherichia coli* (грамнегативні бактерії) [181].

Порівняльний аналіз активності підтвердив, що висока активність притаманна для тест-зразків №2 і 3, які, зі свого боку містять найбільшу кількість БАР. Також можна зазначити, що вона певною мірою залежить від присутності гідроксикоричних кислот та флавоноїдів, характерних для лаванди.

Дещо іншими виявились результати дослідження здатності інгібувати чи протидіяти утворенню мікроорганізмами біоплівки. У цій серії експериментів найбільшу активність виявив тест-зразок №2. Встановлено, що додавання тест-зразка №2 до культур, що досліджувалися, достовірно ($p < 0,001$) супроводжується уповільненням формування біоплівки *S. aureus* та *P. aeruginosa* у дослідженій концентрації. Аналізуючи вміст фенольних речовин та флавоноїдів, слід зазначити, що у тест-зразка №2 він є проміжним. Враховуючи це, можна передбачити, що для впливу на біоплівкоутворення або має значення саме оптимальний вміст цих речовин, і ця залежність може не бути лінійною, або значну роль відіграють інші, мінорні, компоненти екстракта [17].

Аналізуючи результати дослідження протимікробних властивостей екстрактів лаванди у різних концентраціях, слід визнати, що найбільш виражена антимікробна активність виявляється у найвищій концентрації. Так, антистафілококова активність тест-зразка №3 у концентрації 60 мкг/мл перевищувала у 1,4 рази концентрацію 10 мкг/мл та у 1,1 рази – 30 мкг/мл останнього. Зони затримки росту *B. subtilis* у максимальній концентрації

перевищувала цей показник мінімальної та середньої концентрацій у 1,2 та 1,1 рази відповідно. Зони затримки росту грибів мали у середньому на 6 мм більшу площу порівняно з тест-зразком у концентрації 10 мкг/мл та на 3 мм більшу площу для тест-зразка із середньою концентрацією (30 мкг/мл). За даними проведеного мікробіологічного скринінгу, найвища антимікробна активність зареєстрована у тест-зразка №3 у концентрації 60 мкг/мл.

Найбільшу увагу було приділено аналізу результатів щодо впливу тест-зразків у різних концентраціях на здатність до біоплівкоутворення. Аналіз наукових джерел, присвячених питанням утворення, функціонування та значення мікробних біоплівок, дозволяє стверджувати, що мікроорганізми-асоціанти відіграють важливу роль в етіології та патогенезі інфекційних хвороб, а також патологічних станів, пов'язаних із мікроорганізмами, зокрема з дисбактеріозом [174].

Результати власних досліджень щодо впливу фітоекстрактів лаванди на здатність мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) до формування біоплівок показали, що, на відміну від концентрації 1 мг/мл, найкращу здатність до інгібіції формування біоплівок по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів показали тест-зразки №1 та 3. Найвища антибіоплівкоутворювальна активність була зареєстрована у тест-зразка №3 та склала відповідно до *S. aureus* – 56,7%, *P. aeruginosa* – 61,0 %. Зразок №2 не виявив здатності уповільнювати формування біоплівок грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами.

Так, щодо грампозитивного мікроорганізму *S. aureus* тест-зразок №1 уповільнював здатність до біоплівкоутворення у середньому на 17% (10 мкг/мл), 22% (20 мкг/мл) і 26% (30 мкг/мл). Вплив тест-зразка №1 на грамнегативні мікроорганізми супроводжувався більш вираженим гальмуванням біоплівкоутворення. Процес утворення біоплівок *E. coli* під впливом тест-зразка №1 у концентрації 10 мкг/мл знижувався на 22%, а у концентрації 30 мкг – на 29 %. Найбільш виражений антибіоплівкоутворювальний ефект щодо *P. aeruginosa* реєстрували у концентраціях 10 та

20 мкг/мл. Досліджуваний тест-зразок знижував процес біоплівкоутворення на 58 %, а у концентрації 30 мкг/мл – на 56 %.

Тест-зразок №2 виявив здатність до уповільнення біоплівокоутворення *P. aeruginosa* у концентраціях 10 і 20 мкг/мл на 57% та 58% відповідно. Тест-зразок №3 виявив найвищу антибіоплівкоутворювальну активність відносно *E. coli* та *P. aeruginosa*. З поміж досліджуваних концентрацій відносно кишкової палички встановлено найвищу активність у концентрації 10 і 30 мкг/мл – 0,071 і 0,068 OD відповідно. Ця тенденція збереглася й відносно *P. aeruginosa*. Саме у концентраціях 10 і 30 мкг/мл тест-зразок №3 сприяв уповільненню процесу утворення біоплівок у середньому на 62%. Звертає на себе увагу, що збільшення концентації до 40 мкг/мл не супроводжувалося підвищенням активності.

Під час вивчення впливу на руйнування біоплівок (2-а доба) було встановлено, що внесення тест-зразків лаванди до планшета зі сформованими біоплівками не супроводжувалося зміною коефіцієнта пропускання світла, що вказувало на їхню нездатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів.

Додавання досліджуваних тест-зразків до культур *S. aureus*, *E. coli* та *P. aerugenosa* достовірно ($p < 0,001$) супроводжувалося уповільненням формування біоплівок грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів у досліджених концентраціях.

Таким чином, у результаті експериментальних мікробіологічних випробувань було встановлено, що трава лаванди вузьколистої українського походження є перспективним і доступним джерелом потенційних антимікробних АФІ. Попередньо антимікробна активність та антибіоплівкоутворення можуть бути пов'язані із вмістом в екстрактах фенольних сполук – гідроксикоричних кислот та флавоноїдів [17]. Так, екстракти лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином 40 і 70%, згідно з результатами проведених досліджень виявили високий антимікробний та протигрибковий потенціал. Проведені дослідження обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого фармакологічного

вивчення представлених сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої щодо клінічних штамів мікроорганізмів.

Для фармакологічної корекції запалення традиційно використовують НПЗЗ. Механізм дії більшості цих препаратів пов'язаний із здатністю пригнічувати синтез простагландинів, шляхом блокади ферментів циклооксигенази обох типів: ЦОГ₁ і ЦОГ₂ [184]. Крім того, деякі НПЗЗ здатні уповільнювати утворення вільних радикалів, результатом чого є їх антиокисна, антиоксидантна та мембраностабілізувальна дія [29]. Однак, позитивний вплив НПЗЗ супроводжується великою кількістю побічних ефектів (ульцерогенна дія, бронхоспастичні реакції, пригнічення тканинного метаболізму тощо), що суттєво обмежує можливість їх застосування [45, 182].

При проведенні досліджень фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним із адекватних й інформативних критеріїв їх активності є антиексудативна дія [182]. Після ушкодження тканин (альтерації) настає фаза ексудації, яка відіграє важливу роль у розвитку всього комплексу тканинних змін при запаленні. Провідним механізмом у розвитку ексудативної реакції є порушення судинної проникності мікроциркуляторного русла, яке розвивається під дією медіаторів запалення, зокрема простагландинів та лейкотриєнів [183-184]. У наступній серії експериментальних досліджень проводилось вивчення антиексудативних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої на моделях гострого асептичного запалення.

Протизапальні ЛЗ з різним механізмом дії виявляють вплив на окремі патофізіологічні та біохімічні ланки запалення, або на декілька одночасно. Враховуючи те, що запалення, викликане різними флогогенними агентами, відрізняється особливостями розвитку та факторами, які беруть участь у його генезі, доцільним було дослідити антиексудативні властивості тест-зразків лаванди на моделях гострого запалення, індукованого різними флогогенами – карагеніном і зимозаном. Як препарати порівняння було обрано еталонний

НПЗЗ з вираженою протизапальною дією – диклофенак натрію та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю – кверцетин. Також кверцетин було обрано з урахуванням того, що його механізм дії пов'язаний з пригніченням ліпооксигенази та блокуванням синтезу лейкотрієнів [182].

У першій серії експерименту досліджували протизапальні властивості тест-зразків лаванди на моделі гострого запалення лапи у щурів, викликаного карагеніном. Карагенін – сульфатований полісахарид, отриманий з морських водоростей, використовується як флогогенний чинник для оцінки протизапальної активності різних сполук через його здатність викликати гострі запальні реакції [185-188]. Ін'єкція карагеніну в лабораторних умовах викликає набряк лапи, що розвивається у дві фази: рання фаза, яка триває близько години і пов'язана з вивільненням гістаміну, серотоніну, брадикініну та простагландинів і відстрочена фаза, яка починається після першої години, зумовлена інфільтрацією поліморфноядерних лейкоцитів і продовженням генерації простагландинів [189].

Утворення набряку спричинюється синергізмом між запальними медіаторами, які збільшують проникність судин або кровотік – гістаміном, 5-гідрокситриптаміном, брадикініном і простагландинами [190-191]. Доведено, що механізм дії карагеніну пов'язаний із залученням нейтрофілів, які є основними клітинами, що інфільтрують місце запалення. В експериментальних моделях показано, що понад 60% клітин у перитонеальній рідині після уведення карагеніну складають нейтрофіли. Водночас карагенін не стимулює залучення інших клітин, таких як макрофаги чи лімфоцити [192].

Нейтрофіли виділяють активні форми кисню та вільні радикали, такі як супероксид і гідроксильний радикал, які відіграють провідну роль у запаленні – вони спричиняють окисне пошкодження клітин, включаючи ПОЛ, що змінює проникність мембран і активність ферментів, призводячи до лізису клітин [193]. Прозапальні цитокіни, такі як TNF- α і IL-1 β , посилюють

простагландини шляхом активації ферменту COX-2. TNF- α також стимулює продукцію оксиду азоту через активацію iNOS і посилює залучення нейтрофілів у зону запалення, утворюючи порочне коло [194-195].

Відповідно до отриманих даних, підшкірна ін'єкція карагеніну в стопу тварин викликала локальне запалення, максимум якого реєстрували на 3-4 годині спостереження з подальшою спонтанною інволюцією процесу.

Уведення диклофенаку натрію за пів години до ін'єкції карагеніну запобігало розвитку набряку лапи у щурів. Активність референс-препарату була найвищою на 3-6 годині спостереження, тобто під час найбільшого вивільнення простагландинів, що обумовлено механізмом дії диклофенаку натрію, який є неселективним інгібітором COX. Середня АЕА диклофенаку натрію склала 58% ($p < 0,05$).

Тест-зразок №1 за профілактичного введення у дозах 25 і 50 мг/кг виявив помірну АЕА на рівні 36% і 33% відповідно. Дещо вищу активність тест-зразка №1 реєстрували у дозі 100 мг/кг – 50%. Збільшення дози до 150 мг/кг не приводило до підвищення активності. За АЕА тест-зразок №1 поступався референс-препарату, але на відміну від диклофенаку натрію водний екстракт лаванди виявив рівномірну протизапальну дію протягом усього терміну спостереження. Враховуючи, що водний екстракт лаванди містить достатню кількість флавоноїдів, АЕА цього засобу обумовлена кількома можливими механізмами [196]. По-перше, флавоноїди можуть інгібувати ферменти, що беруть участь у синтезі прозапальних молекул, таких як простагландини, лейкотрієни та цитокіни (наприклад, TNF- α , IL-1 β , IL-6). Зокрема, вони можуть блокувати COX-2 та LOX, які є ключовими ферментами у каскаді арахідонової кислоти, що призводить до утворення запальних ейкозаноїдів [197]. По-друге, флавоноїди є потужними антиоксидантами, здатними нейтралізувати активні форми кисню, що допомагає зменшити оксидативний стрес і запалення. Ці сполуки можуть виконувати функцію донорів водню або хелаторів металів, які беруть участь у генерації активних форм кисню. Завдяки цій властивості флавоноїди

знижують рівень активних форм кисню, які пошкоджують клітини та підтримують розвиток запального процесу. Таким чином, їхня дія сприяє пригніченню запалення та відновленню клітинного балансу [198]. По-третє, флавоноїди впливають на різні сигнальні шляхи, що регулюють запалення. Вони інгібують активацію NF-κB (ядерний фактор каппа-бі), ключового транскрипційного фактора, який контролює експресію генів, що кодують прозапальні цитокіни та інші медіатори запалення. Іншим вірогідним механізмом є імуномодулювальний механізм, тобто флавоноїди регулюють функцію таких клітин, як макрофаги, нейтрофіли та Т-лімфоцити, що відіграють важливу роль у розвитку запалення. Вони здатні зменшувати активацію та міграцію цих клітин до місця запалення, а також впливати на вироблення ними цитокінів [194]. Завдяки мембраностабілізуювальним властивостям флавоноїди можуть зменшувати вивільнення запальних медіаторів і ферментів з ушкоджених клітин [197-198].

Тест-зразок №2 за профілактичного уведення виявив помірну антиексудативну дію у дозі 150 мг/кг, у середньому його активність склала 52% ($p < 0,05$). Варто зазначити, що як і тест-зразок №1, тест-зразок №2 починав діяти з першої години спостереження, протягом експерименту його активність зростала і на шосту годину за ефективністю він не поступався дії препарату порівняння диклофенаку натрію.

Тест-зразок №3 у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг виявив помірну АЕА в середньому на рівні 35%, проте, на відміну від тест-зразка №1 і 2 найефективнішим він був у перші години спостереження – 56% і 54% ($p < 0,05$) відповідно. З підвищенням дози активність тест-зразка №3 знижувалася: у дозі 150 мг/кг його активність у середньому дорівнювала 24% (45% у першу годину спостереження). Аналізуючи динаміку АЕА досліджуваних тест-зразків можна припустити, що провідним механізмом їх дії є вплив на медіатори ранньої фази запалення та, можливо на вивільнення лейкотриєнів, а не простагландинів, які відіграють провідну роль у карагеніновому запаленні. Помірна ефективність тест-зразків №2 і 3

вірогідно пов'язана з більшою концентрацією ліналоолу, ліналілацетату, лавандулолу і камфори – речовин, що екстрагуються етанолом та блокують синтез лейкотрієнів і гістаміну саме на початковій стадії розвитку набряку [17].

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено помірні протизапальні властивості досліджуваних тест-зразків лаванди. Найбільш активну і стабільну АЕА продемонстрували тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг (50%) і тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг (52%). Тест-зразок №3 виявив помірну активність, причому його максимальна ефективність спостерігалася протягом першої години експерименту. На відміну від тест-зразків №1 і 2, які забезпечували стабільну рівномірну дію протягом усього терміну спостереження, дія тест-зразка №3 була менш тривалою. Така різниця у динаміці АЕА пояснюється як відмінностями у складі молекул, екстрагованих різними екстрагентами, так і різною концентрацією цих речовин [17].

У наступній серії експерименту нами вивчено АЕА тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди і референс-препаратів на тлі гострого асептичного запалення лапи у щурів, викликаного субплантарним введенням зимозану. Зимозан є полісахаридом, що отримують з клітинної стінки дріжджів і який широко використовується для моделювання запальних процесів. Він є лігандом для Толл-подібних рецепторів (Toll-like receptors, TLR) і складається з вуглеводно-білкових комплексів. Толл-подібні рецептори відіграють ключову роль у природному імунітеті: вони розпізнають специфічні мікробні компоненти та запускають сигнальні шляхи, необхідні для синтезу імунних медіаторів [142-144].

При введенні в стопу щурів зимозан зв'язується з рецепторами Toll-подібного типу (TLR2/6), що викликає активацію макрофагів і нейтрофілів. Цей процес супроводжується утворенням ейкозаноїдів, зокрема лейкотрієнів і простагландинів та секрецією прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β і фактор некрозу пухлин- α , що стимулює міграцію імунних клітин у зону

запалення, внаслідок чого підвищується проникність судин. Останнє, у свою чергу, спричинює вихід рідини до оточуючих тканин та набряк [199]. Дослідження демонструють, що ключовими медіаторами, які сприяють розвитку ексудації (виходу рідини з капілярів) та посилюють набряк, індукований зимозаном, є лейкотрієни та гістамін. Відомо, що лейкотрієни, зокрема LTB₄, є ключовими регуляторами ранньої стадії запалення, викликаного зимозаном [142]. Вони стимулюють хемотаксис і активацію нейтрофілів, збільшують проникність судин, що призводить до розвитку набряку, та посилюють локальне запалення шляхом залучення додаткових клітин і медіаторів.

Простагландини (PGs), зокрема PGE₂, також відіграють певну роль модуляторів зимозан-індукованого запалення, проте їхня дія є менш вираженою, ніж лейкотрієнів – вони підвищують судинну проникність та відповідальні за формування болю. Отже, у розвитку запалення, викликаного зимозаном, лейкотрієни відіграють більш важливу роль, ніж простагландини, особливо на етапах активації клітин і посилення судинної реакції [142].

Відповідно до отриманих даних, максимальний набряк у групі позитивного контролю спостерігали у перші 2 години. У наступні терміни спостереження (3-4 години) відбувалося поступове зменшення набряку, в середньому до 0,66 ум. Од. (мл. витісненої рідини). Через 24 години спостерігалось значне зниження набряку до 0,38 ум. од., що свідчить про спонтанне відновлення об'єму лапи тварин.

Як зазначалося вище, механізм розвитку набряку, викликаного зимозаном, полягає у стимулюванні імунокомпетентних клітин через рецептори толл-подібних білків (TLR2 і TLR6) [141], що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β і фактор некрозу пухлин- α . Це викликає активацію каскаду цитокінів, що підвищують проникність судин і спричиняють міграцію імунних клітин у зону запалення. У розвитку цього запалення провідна роль належить лейкотрієнам і гістаміну, які сприяють посиленню ексудації та набряку [143–146].

Уведення референс-препарату диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню виразності запалення тільки на 3-4 годинах спостереження. На початкових етапах (0,5-2 години) набряк залишався на рівні контрольної патології. Через 24 год залишковий набряк складав 0,38 ум. од. Така динаміка активності референс-препарату цілком узгоджується з його механізмом дії, що полягає в інгібуванні COX-1 і COX-2 та відповідно, блокуванні синтезу простагландинів – ключових медіаторів запалення, що утворюються на більш пізній стадії запалення [29]. Середня АЕА препарату порівняння, яку визначали за площею під кривою ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) дорівнювала 33%.

За профілактичного застосування гранули кверцетину в дозі 50 мг/кг виявляли помірну антиексудативну дію, максимальна активність спостерігалася у перші дві години експерименту 46 % і 54 % відповідно, що підтверджує дані про антиліпооксигеназний механізм протизапальної дії засобу. У середньому АЕА препарату порівняння становила 43 % ($p < 0,05$).

За уведення тест-зразка №1 у діапазоні доз 25-150 мг/кг, найвиразнішу протизапальну активність спостерігали у групі тварин, яким вводили досліджуваний засіб у дозі 100 мг/кг. Статистично значуще зниження набряку лапи щурів під дією засобу реєстрували з другої години спостереження. У середньому АЕА ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) тест-зразка №1 склала 45%. Збільшення дози екстракта до 150 мг/кг не приводило до підвищення активності. Аналізуючи дані літератури відповідно до хімічного складу тест-зразка №1 можна припустити, що його протизапальна дія обумовлена наявністю флавоноїдів і терпенів, які інгібують вивільнення прозапальних медіаторів за рахунок стабілізації клітинних мембран та знижують оксидативний стрес, що є одним із ключових факторів розвитку запалення [149].

За профілактичного уведення тест-зразка №2 реєстрували більш виразну протизапальну активність у порівнянні з тест-зразком №1. Виразність АЕА збільшувалася з підвищенням дози, проте не мала лінійного

характеру. Так, у дозі 25 мг/кг АЕА тест-зразка №2 склала у середньому 47% ($p < 0,05$), у дозі 50 мг/кг – 40% ($p < 0,05$) і дозі 150 мг/кг – 61% ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дозі 150 мг/кг, але не в дозах 25 і 50 мг/кг, тест-зразок №2 демонстрував стабільне зниження набряку на усіх етапах дослідження. Висока й стабільна ефективність тест-зразка №2 вірогідно пов'язана з більшою концентрацією ліналоолу та ліналілацетату – речовин, що екстрагуються етанолом та блокують синтез лейкотрієнів і гістаміну саме на початковій стадії розвитку набряку [154]. За виразністю дії на тлі уведення зимозану тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг достовірно переважав дію референс-препарату кверцетину.

Тест-зразок №3 також не виявив дозозалежної активності. Аналіз отриманих даних показав, що найбільшу активність цей екстракт виявляє у дозах 25 і 50 мг/кг, АЕА ($AUC_{\text{anti-inflam}}$) яких склала відповідно 61% і 71% ($p < 0,05$). Зі збільшенням дози активність тест-зразка №3 різко знижувалася. Найефективнішу та стабільну антиексудативну дію протягом усього періоду спостереження тест-зразок №3 продемонстрував у дозі 50 мг/кг. Висока концентрація етанолу на додаток до ліналоолу та ліналілацетату забезпечує вилучення таких біоактивних речовин, як лавандулол і камфора, які ефективно блокують прозапальні медіатори [156]. За виразністю дії на тлі уведення зимозану тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг достовірно переважав дію референс-препарату кверцетину.

Таким чином, на підставі досліджень АЕА сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої визначені екстракти-лідери та їх умовно-ефективні дози (тест-зразок №1, 100 мг/кг; тест-зразок №2, 150 мг/кг; тест-зразок №3, 50 мг/кг), які були використані у подальших дослідженнях.

Для уточнення механізмів дії та оптимізації використання сухих екстрактів трави лаванди у клінічній практиці необхідні були подальші дослідження. На підставі отриманих результатів можна зробити певні припущення щодо імуномодулювальних властивостей екстрактів лаванди. Зменшення набряку під впливом досліджуваних екстрактів свідчить про

пригнічення надмірної запальної реакції, що є одним із проявів імуномодулювального ефекту. Тест-зразок №1 (водний екстракт) може послаблювати активацію запальної відповіді через антиоксидантні властивості, що зменшує оксидативний стрес у тканинах. Тест-зразки №2 і 3 – сухі екстракти трави лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом), завдяки високій концентрації ефірних олій (ліналоолу та ліналілацетату), можуть впливати на регуляцію вироблення як прозапальних, так і протизапальних цитокінів (наприклад, інтерлейкіну-1 β , TNF- α , інтерлейкіну-10) та модулювати активність TLR-рецепторів, що важливо для регуляції макрофагальної активності й гальмування запальної реакції. АЕА, особливо у тест-зразків №2 і 3, свідчить про здатність модулювати судинну проникність, яка залежить від активності імунних клітин, таких як макрофаги й нейтрофіли [208].

Отже, для визначення імуномодулювальних властивостей та молекулярних механізмів дії сухих екстрактів трави лаванди необхідно було провести додаткові дослідження, направлені на специфічне вивчення імунної відповіді на тлі запального стану. Для підтвердження імуномодулювальних властивостей було проведено оцінку функціональної активності макрофагів і нейтрофілів, тобто фагоцитарну активність. Таким чином, висока протизапальна активність сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, продемонстрована на моделях гострого запалення лапи у щурів, стала підґрунтям для подальшого дослідження їх ефективності за умов субхронічного локального запалення, індукованого карагеніном. Для наступного етапу дослідження оптимальними були обрані такі дози: для тест-зразка №1 – 100 мг/кг, тест-зразка №2 – 150 мг/кг, тест-зразка №3 – 50 мг/кг, оскільки саме у цих дозах реєстрували максимальний протизапальний ефект.

Уведення карагеніну тваринам з групи контрольної патології викликало локальну запальну реакцію, яка характеризувалася зростанням набряку лапи щурів із максимумом на першу добу та поступовим зменшенням запалення, що свідчить про спонтанну інволюцію локального запального процесу – на

сьому добу експерименту, середній приріст набряку лапи дорівнював 0,21 мл у порівнянні з 1,83 од на першу добу. Така динаміка відповідає типовому перебігу карагенін-індукованого запалення, що характеризується початковою фазою швидкого накопичення ексудату, після чого спостерігається природна резорбція запального інфільтрату та поступове зменшення вираженості процесу [185].

Уведення диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг значно пригнічувало розвиток запального процесу. Вже на першу добу набряк був у 3,8 рази меншим ніж у групі щурів контрольній патології і становив 0,48 од ($0,77 \pm 0,29$), що свідчить про виражений протизапальний ефект препарату. У наступні дні спостерігалось подальше зниження набряку. Відповідно, АЕА препарату сягала 74% на першу добу і зростала до 82% і 83% ($p < 0,05$) на п'яту і сьому добу, що підтверджує його високу ефективність щодо пригнічення ексудації. Відомо, що диклофенак натрію є інгібітором ферменту COX, що приводить до зниження продукції простагландинів – ключових медіаторів запалення та болю [29].

Серед досліджуваних екстрактів-лідерів лаванди найвищу ефективність продемонстрував тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг. Уже на першу добу приріст набряку в цій групі був нижчим ніж у тварин з групи контрольної патології у 1,7 рази та продовжував знижуватися. Наведені зміни були статистично значущими до значень щурів з групи контрольної патології. АЕА на першу добу була на рівні 41%. На сьому добу приріст об'єму лапи був статистично значуще нижчим за значення у контрольній патології та не відрізнявся від значень у групі тварин, що отримували препарат порівняння, що свідчить про виражену протизапальну активність цього екстракту. Ймовірно, таку дію можна пояснити наявністю у складі лаванди таких БАР, як ліналоол та ліналілацетат, що мають здатність інгібувати продукцію прозапальних цитокінів та знижувати експресію ЦОГ-2 [185].

Екстракт лаванди у дозі 100 мг/кг (тест-зразок №1) також продемонстрував протизапальний ефект, хоча його вираженість була дещо

нижчою порівняно з тест-зразком №2. Приріст набряку на першу добу становив 1,15 мл, у подальші терміни спостереження продовжував поступово зменшуватися і на сьому добу дорівнював 0,08 мл. АЕА на сьому добу (64%, $p < 0,05$), хоча нижче ніж на тлі диклофенаку натрію (82%, $p < 0,05$), проте статистично значущих відмінностей між групами зафіксовано не було, що свідчить про суттєвий вплив тест-зразка №1 на перебіг запального процесу.

За введення тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг реєстрували динаміку АЕА подібною такій у групі тварин, яким вводили тест-зразок №1. Відповідно, середня АЕА склала 50% ($p < 0,05$), що свідчить про помірний, але стабільний ефект тест-зразка №3.

Порівнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що найвищу АЕА виявляє екстракт лаванди у дозі 150 мг/кг (тест-зразок №2). Його ефективність наближалася до такої диклофенаку натрію. Тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг і тест-зразок №3 у дозі 50 мг/кг продемонстрували помірну, але стабільну АЕА, яка у чисельному вираженні дещо поступалася за активністю тест-зразка №2, але статистично значущих відмінностей між групами зафіксовано не було.

Аналізуючи отримані дані, динаміку протизапальної дії досліджуваних тест-зразків можна заключити наступне. Механізм дії диклофенаку натрію добре вивчений і полягає у пригніченні активності COX-1 та COX-2, що блокує синтез простагландинів – основних медіаторів запалення, набряку та болю [29]. Натомість протизапальна дія лаванди ще не до кінця з'ясована. Одним із вірогідних механізмів може бути її вплив на інгібіцію запальних медіаторів, включаючи цитокіни IL-6, TNF- α та NO, а також із здатністю її активних компонентів стабілізувати мембрани клітин та зменшувати оксидативний стрес [201]. Таким чином, результати дослідження демонструють перспективність екстрактів лаванди вузьколистої як потенційного засобу для корекції запальних процесів.

Концентрація лейкоцитів у периферичній крові є важливим клініко-

діагностичним показником, що відображає ступінь запальної реакції організму у відповідь на пошкодження чи інфекційний агент. Підвищений рівень лейкоцитів зазвичай свідчить про активний запальний процес, викликаний медіаторами запалення, такими як інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF- α), що сприяють активації імунної відповіді та міграції лейкоцитів у вогнище ураження [203]. Динаміка змін рівня лейкоцитів у групі інтактних тварин відображає нормальні фізіологічні коливання показника у здорових тварин. У групі контрольної патології запалення супроводжувалося значним лейкоцитозом. Вже на першу добу концентрація лейкоцитів зросла більш ніж у чотири рази порівняно з інтактною групою щурів та становила $30,29 \pm 1,74 \cdot 10^9/\text{л}$. На четверту добу показник залишався високим ($28,67 \pm 1,62 \cdot 10^9/\text{л}$), що свідчить про стійкий перебіг запального процесу з активною міграцією імунних клітин у вогнище ураження. На сьому добу рівень лейкоцитів дещо знижувався ($25,37 \pm 1,54 \cdot 10^9/\text{л}$), але залишався суттєво вищим, ніж у групі інтактного контролю.

За застосування референс-препарату диклофенаку натрію відбувалося суттєве зниження рівня лейкоцитів: у першу добу їх концентрація була майже вдвічі нижчою ніж у групі контрольної патології та становила $16,19 \pm 2,13 \cdot 10^9/\text{л}$. На четверту добу рівень лейкоцитів продовжував знижуватися, а на сьому добу наближався до показників інтактного контролю і дорівнював $7,53 \pm 0,62 \cdot 10^9/\text{л}$. Ці результати узгоджуються з відомими механізмами дії диклофенаку натрію, який інгібує активність ферменту ЦОГ-2 та блокує синтез простагландинів, зменшуючи запальну відповідь [29].

Серед досліджуваних екстрактів лаванди вузьколистої найвищу ефективність продемонстрував тест-зразок №2. Вже на першу добу рівень лейкоцитів у цій групі був помітно нижчим за показники контрольної патології ($15,04 \pm 1,70 \cdot 10^9/\text{л}$) і продовжував знижуватися. Високу ефективність тест-зразка №2 можна пояснити наявністю у його складі таких БАР, як ліналоол і ліналілацетат, які мають протизапальні властивості, зокрема здатність інгібувати продукцію прозапальних цитокінів і модулювати

активність NF-κB – ключового регулятора запальної відповіді [202].

Тест-зразок №1 також сприяв зменшенню рівня лейкоцитів, хоча його ефективність була дещо нижчою. На першу добу лейкоцитоз у цій групі становив $18,08 \pm 1,72 \cdot 10^9/\text{л}$, на четверту добу рівень лейкоцитів зменшувався до $13,05 \pm 1,28 \cdot 10^9/\text{л}$, а на сьому – до $8,38 \pm 0,63 \cdot 10^9/\text{л}$. Ці показники залишалися вищими проти групи тварин, яким вводили диклофенак натрію, проте суттєво нижчими за групу контрольної патології, що підтверджує наявність вираженої протизапальної активності.

Тест-зразок №3 (50 мг/кг) мав менш виразний вплив, однак також сприяв зниженню запальної реакції. Уже на першу добу рівень лейкоцитів у цій групі був нижчим за контрольну патологію ($14,37 \pm 1,56 \cdot 10^9/\text{л}$), а на четверту та сьому добу – поступово знижувався до $9,94 \pm 0,80 \cdot 10^9/\text{л}$ і $6,70 \pm 0,71 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно.

Процеси ПОЛ та антиоксидантної системи є ключовими маркерами стану оксидативного стресу, що супроводжує запальний процес. ПОЛ спричиняє пошкодження клітинних мембран, що призводить до загибелі клітин та посилення запальної відповіді, тоді як антиоксидантна система забезпечує нейтралізацію вільних радикалів і зменшення оксидативного стресу [204]. Одним із важливих ферментів антиоксидантного захисту є каталаза, яка розкладає перекис водню, зменшуючи рівень оксидативного пошкодження клітин. Зазвичай каталаза знаходиться в пероксисомах і не виходить у міжклітинний простір. Проте при пошкодженні клітинних мембран (наприклад, унаслідок ПОЛ) каталаза може вивільнюватися у позаклітинне середовище, зокрема у кров. Отже, динаміка цього показника у крові характеризує як інтенсивність пошкоджень клітин за активації процесів ПОЛ так і віддзеркалює виразність цитолітичних процесів при пошкодженні клітин різної етіології]. Показником активності процесів ПОЛ є концентрація ТБК-Р, зокрема малонового діальдегіду, який є індикатором оксидативного стресу в тканинах [205].

У групі інтактного контролю активність каталази залишалася

стабільною протягом експерименту, що свідчить про збереження фізіологічної рівноваги між про- та антиоксидантними процесами.

Запалення, індуковане уведенням карагеніну тваринам з групи контрольної патології, супроводжувалося значним зниженням активності каталази та підвищенням рівня ТБК-Р у першу добу, що вказує на виражений окислювальний стрес у відповідь на запальний процес та зниженням антиоксидантного захисту. На четверту добу спостерігається підвищення активності каталази у сироватці крові, що, ймовірно, пов'язано з вивільненням ферменту внаслідок пошкодження клітин під впливом оксидативного стресу та активних процесів запалення.

Отримані результати узгоджуються з іншими дослідженнями, які демонструють, що активність каталази у крові змінюється залежно від стадії запального процесу та інтенсивності пошкодження тканин. У ряді робіт показано, що високі рівні каталази у сироватці крові не завжди свідчать про посилення антиоксидантного захисту – це може бути наслідком масового некрозу клітин і каталаза є надійним біомаркером оксидативного стресу та ступеня тканинного пошкодження [206]. Проте підвищення активності каталази може також частково відображати адаптивну відповідь організму, спрямовану на нейтралізацію перекису водню. На сьому добу активність каталази знижувалася, але залишалася статистично значуще вищою за таку у інтактних тварин, що може бути пов'язано з виснаженням антиоксидантної системи або перерозподілом фермента у тканинах та свідчити про адаптивну реакцію організму [206].

Диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг частково відновлював активність каталази та знижував рівень ТБК-Р, що вказує на його здатність до коригування оксидативного стресу. Уже на першу добу активність каталази була значно вищою, ніж у групі контрольної патології, і становила $58,74 \pm 4,26$ мкмоль/л, а на сьому добу зросла до $56,39 \pm 3,01$ мкмоль/л. Водночас рівень ТБК-Р знизився на 21% порівняно з контрольною патологією, що може бути пов'язано зі здатністю диклофенаку натрію не лише інгібувати ЦОГ-2, а й

впливати на експресію антиоксидантних ензимів [207].

Серед екстрактів лаванди найвищу антиоксидантну активність продемонстрував тест-зразок №3 (екстракт, отриманий за допомогою 70% етанолу). Уже на першу добу активність каталази у цій групі була на 84% ($p < 0,05$) вищою, ніж у групі контрольної патології, і становила $81,08 \pm 2,43$ мкмоль/л, що навіть перевищувало її активність в групі інтактного контролю. На четверту та сьому добу цей показник залишався стабільно високим і дорівнював $79,91 \pm 3,75$ мкмоль/л та $80,62 \pm 4,38$ мкмоль/л відповідно. Водночас рівень ТБК-Р у цій групі був найнижчим серед усіх досліджуваних тест-зразків, що вказує на його потужний антиоксидантний ефект. Ці дані можна пояснити високим вмістом поліфенолів у досліджуваному екстракті, оскільки 70% етанол є ефективним розчинником для екстрагування флавоноїдів та інших фенольних сполук, які мають потужні антиоксидантні властивості [13] і вказує на ефективність меншої дози (порівняно з тест-зразком №2 у дозі 150 мг/кг), що, ймовірно, обумовлено оптимальною концентрацією активних сполук, достатньою для зниження запальної реакції [17].

Екстракт лаванди, отриманий за допомогою 40% етанолу (тест-зразок №2), також виявив потужну антиоксидантну активність, хоча вона була дещо нижчою порівняно з тест-зразком №3. Активність каталази у цій групі на першу добу становила $70,00 \pm 2,30$ мкмоль/л, на сьому – $75,68 \pm 3,93$ мкмоль/л, а рівень ТБК-Р знизився до $0,79 \pm 0,07$ мкмоль/л на першу добу та $0,63 \pm 0,06$ мкмоль/л – на сьому добу.

Певну антиоксидантну активність продемонстрував водний екстракт лаванди (тест-зразок №1), але його ефективність була нижчою, ніж у спиртових екстрактах. Це може бути пов'язано з тим, що водна екстракція менш ефективна для вилучення ліпофільних антиоксидантних сполук, таких як терпеноїди та деякі флавоноїди [17].

Таким чином, отримані результати демонструють потужну антиоксидантну активність екстрактів трави лаванди, виразність якої

залежить від методу екстракції та складу БАР. Найвищу ефективність показав екстракт, отриманий за допомогою 70% етанолу та який містить найбільшу кількість фенольних сполук.

Ключовим показником неспецифічної імунної відповіді організму є фагоцитарна активність нейтрофілів. Саме нейтрофіли першими реагують на пошкодження тканин та інфекційні агенти. Нейтрофіли поглинають та знешкоджують патогени і продукти запалення, що є критично важливим для обмеження поширення інфекційного або асептичного запального процесу [209]. Основними параметрами, що використовуються для оцінки фагоцитарної активності, є фагоцитарний індекс (Fi , %), який відображає відсоток активних нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі, фагоцитарне число (Fu), яке визначає середню кількість часток, які поглинаються одним нейтрофілом.

У групі інтактного контролю рівень фагоцитарної активності залишався стабільним протягом усього періоду спостереження, що свідчить про збереження нормальної функціональної активності нейтрофілів за відсутності запального процесу.

У групі контрольної патології на тлі карагенін-індукованого запалення спостерігали значну активацію нейтрофілів у відповідь на запальний процес: на першу добу Fi зріс до $70,5 \pm 3,42\%$, а Fu – до $4,93 \pm 0,30$ проти $46,17 \pm 3,00$ і $2,91 \pm 0,34$ од у групі інтактного контролю відповідно. Проте на сьому добу рівень цих показників поступово знижувався, що може бути пов'язано по-перше, із виснаженням функціональної активності нейтрофілів [210] і по-друге – зі спонтанною регресією запалення, що є більш ймовірним, оскільки це узгоджується з іншими досліджуваними показниками (рівень лейкоцитів, ТБК-Р та активності каталази), які виявляли чітку тенденцію до нормалізації на сьому добу.

За введення диклофенаку натрію рівні показників фагоцитарної активності були значно нижчими порівняно з такими у групі контрольної патології, що свідчило про зменшення виразності запальної реакції. На

першу добу F_i у цій групі був суттєво нижчим, а F_u зменшився майже вдвічі. Протягом наступних діб ці показники залишалися стабільними: на сьому добу F_i становив $52,83 \pm 2,20\%$, а F_u – $2,86 \pm 0,46$. На думку Guzman et al. такі результати пояснюються тим, що диклофенак натрію зменшуючи запалення шляхом пригнічення синтезу простагландинів опосередковано пригнічує міграцію та активацію нейтрофілів [7].

Тест-зразок №1, продемонстрував середню фагоцитарну активність. На першу добу F_i у цій групі був статистично значуще вищим за такий у групі інтактного контролю, але на 24% нижчим, ніж у групі контрольної патології. Проте активність поглинання залишалася на достатньо високому рівні – F_u дорівнювало $4,05 \pm 0,61$, що не мало статистичної відмінності від групи контрольної патології. На сьому добу ці показники відповідали значенням інтактних тварин. Аналізуючи отримані дані можна припустити наявність у водного екстракта деяких стимулюючих властивостей щодо фагоцитозу, які обумовлені наявністю гідрофільних біоактивних сполук, таких як фенольні кислоти та глікозиди, які й сприяють модулюванню функціональної активності нейтрофілів [208].

Більш виразну імуномодулювальну дію виявив тест-зразок №2. Значення показників активності фагоцитозу (F_i та F_u) були на рівні інтактного контролю.

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів за введення тест-зразка №3 була аналогічною динаміці показників у групі тварин, яким вводили тест-зразок №2, за виключенням 4-ї доби, де спостерігали статистично значуще нижчі значення F_i та F_u до значень за введення тест-зразка №2. Це може бути пов'язано з високим вмістом ліпофільних сполук, таких як терпеноїди, які мають протизапальні та імуnoreгуляторні властивості [17]. Проте, коливання цих показників знаходилися у межах фізіологічної норми і не мали статистично значущих відмінностей від групи інтактного контролю.

Отже, отримані результати свідчать, що сухі екстракти лаванди

вузьколистої мають дозозалежний імуномодулювальний вплив, що проявляється у модулюванні фагоцитарної активності нейтрофілів. Водний екстракт продемонстрував помірний ефект, тоді як екстракт, отриманий 70% етанолом, мав більш виражену дію. Найбільш збалансований імуномодулювальний ефект спостерігався за уведення екстракта, отриманого 40% етанолом (тест-зразок №2), що вказує на оптимальне співвідношення біоактивних сполук. Отримані дані підтверджують важливість вибору методу екстракції для отримання біоактивних властивостей рослинної сировини, очікуваних фармакологічних властивостей та уникнення небажаної побічної дії.

У наступній серії наведено результати досліджень з встановлення анальгетичної активності екстрактів-лідерів лаванди. Зіставляючи ефективність експериментальних тест-зразків лаванди можна констатувати, що в тесті «оцтовокислі корчі» тест-зразок №2 (150 мг/кг, *per os*) вірогідно зменшує кількість судом у мишей, індукованих оцтовою кислотою. Рівень знеболювальної активності тест-зразків №1 і 3 співставлений з дією анальгіну, тест-зразок №2 перевищує активність анальгіну в дозі 50 мг/кг.

У відповідності до сучасних уявлень про патогенез запальних реакцій, одним із провідних механізмів пошкодження сполучної тканини є процес вільно-радикального окиснення. Тривала активація окислювальних процесів призводить до розвитку синдрому ліпопероксидації, зокрема пошкодження мембранних ліпідів, накопичення продуктів перекисної деструкції ліпідів і білків, порушення ресинтезу АТФ тощо. Надмір перекисів ліпідів порушує фізико-хімічну структуру мембран клітин, інгібує їх ферментні системи, інактивує цитоплазматичні ферменти, знижує активність тіолових ферментів, що призводить до розвитку альтеративних і ексудативних процесів у тканинах. Оскільки вивільнення медіаторів запалення за ексудації сприяє підвищенню проникності клітинних мембран, що призводить до подальших мембранодеструктивних процесів, доцільним було визначити мембраностабілізуювальну активність досліджуваних екстрактів лаванди на моделі спонтанного гемолізу у щурів за методом F.C. Jager. Як препарат

порівняння було обрано кверцетин, який є антиоксидантним препаратом з виразною мембранопротекторною і протизапальною дією [182].

Відповідно до отриманих даних під дією усіх тест-зразків лаванди відбувається зниження спонтанного гемолізу еритроцитів. Найвищу активність визначено за застосування тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг, який знижував гемоліз еритроцитів на 43 % ($p<0,05$) і тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг, активність якого склала 41 % ($p<0,05$). Тест-зразок №1 виявив мембраностабілізуючу активність на рівні 36 % ($p<0,05$). За виразністю мембраностабілізуючої активності тест-зразки №2 і 3 статистично достовірно перевершували дію референс-препарату кверцетину, а тест-зразок №2 – також і дію α -токоферолу на 17% ($p<0,05$).

У наступній серії визначали мембраностабілізуючі властивості тест-зразків лаванди на тлі гострого гепатиту у щурів, викликаного тетрахлорметаном. Відповідно до результатів дослідження на тлі патології вираженість мембранопротекторної дії досліджуваних тест-зразків лаванди виразно підвищувалася. Виразність гемолізу на тлі гострого гепатиту в групі тварин контрольної патології перевищувала таку у інтактних щурів у 2, 07 рази ($p<0,05$). За виразністю дії усі тест-зразки лаванди вузьколистої перевищували активність референс-препарату кверцетину і були на рівні силібору. Серед досліджуваних екстрактів трави лаванди найбільшу мембранопротекторну активність встановлено у тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг (63%, $p<0,05$), яка була на рівні силібору у дозі 100 мг/кг (55%, $p<0,05$) і перевищувала дію кверцетину у дозі 50 мг/кг.

Таким чином, за спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних тварин, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном встановлено виражену мембраностабілізуючу активність екстрактів-лідерів лаванди. Найбільш виразну мембраностабілізуючу активність встановлено у тест-зразка №2 (63%, $p<0,05$) і №3 (58%, $p<0,05$), які за ефективністю переважали дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p<0,05$) відповідно. Більш виразну мембранопротекторну активність

досліджуваних екстрактів на тлі гострого гепатиту можна обґрунтувати більшою лабільністю мембран еритроцитів, фізико-хімічні параметри яких порушуються на тлі патології. Таким чином, експериментально доведено, що тетрахлорметан індукує ПОЛ, що й призводить до порушення мембран еритроцитів [151-152].

У дослідах також доведено, що на тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію та за виразністю дії не поступаються кверцетину.

Наступним етапом дослідження протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої стало поглиблене вивчення ефективності екстрактів-лідерів в умовно-ефективних дозах на моделі запалення, адекватній захворюванню людини. Дані літератури свідчать, що у народній медицині лаванда застосовується при захворюваннях печінки, жовчного міхура та підшлункової залози [83]. Тому поглиблене вивчення протизапальної дії перспективних фітоекстрактів було продовжено на моделі жирової дистрофії печінки, яка характеризується альтерацією, ексудацією та проліферацією. У цій серії досліджень вивчено вплив тривалої дії тетрахлорметану і екстрактів-лідерів на функціональний стан печінки щурів за біохімічними показниками.

Експериментальне пошкодження печінки викликали підшкірним введенням 50% олійного розчину тетрахлорметану у дозі 0,2 мл/100 г 2 рази на тиждень протягом 45 діб [127]. У якості референс-препаратів було обрано гепатопротектори рослинного походження кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг. Досліджувані засоби вводили у профілактично-лікувальному режимі за три доби до введення токсиканта внутрішньо-шлунково один раз на добу протягом 45 діб. Згідно даних експерименту ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. У тварин групи контрольної патології у 2 рази ($p < 0,05$) збільшився МКП відносно групи інтактного контролю, що

свідчить про тяжку інтоксикацію, наявність запальних процесів у тканині печінки та розвиток жирової дистрофії печінки на тлі тетрахлорметану. До кінця експерименту 4 тварини (40%) з групи контрольної патології загинуло. Достовірне підвищення активності АлАТ у гомогенаті печінки у 2,9 рази ($p < 0,05$) вказує на розвиток цитолізу гепатоцитів. Також реєстрували підвищення активності ЛФ у сироватці крові у 2,2 рази ($p < 0,05$), що обумовлено вивільненням цього ферменту з пошкоджених гепатоцитів, а також з індуктивним його синтезом у жовчних каналцях. Все це підтверджує наявність запальних процесів у печінці щурів.

Пошкодження печінки супроводжувалося також пригніченням білково-синтетичної функції печінки. Вміст ЗБ у сироватці крові щурів достовірно знизився у 1,7 рази ($p < 0,05$). Достовірне підвищення вмісту ТБК-Р у гомогенаті печінки тварин групи контрольної патології у 2,6 рази ($p < 0,05$) свідчить про наявність оксидативного стресу. При цьому істотно постраждала антиоксидантна система – вміст ВГ і каталази зменшився у 1,7 і 1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно. Також тетрахлорметан викликав пригнічення жовчоутворювальної функції печінки: показники швидкості секреції жовчі та вміст жовчних кислот вірогідно зменшилися у 2,0 і 2,1 рази ($p < 0,05$) відповідно. Поряд із цим спостерігалось порушення обміну холестеролу – його вміст у жовчі знизився відносно групи інтактних тварин у 5 разів ($p < 0,05$), а у сироватці крові збільшився у 2,1 рази. Водночас у сироватці крові щурів з групи контрольної патології реєстрували підвищення вмісту холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,05$), сечовини – у 1,9 рази ($p < 0,05$), загального білірубину – у 2 рази ($p < 0,05$), пулу СМ на 36% ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та порушення детоксикаційної функції печінки [211].

Як видно з отриманих результатів, застосування екстрактів лаванди та референс-препаратів на тлі експериментального гепатиту позитивно вплинуло на стан печінки піддослідних тварин. Про це свідчать достовірні зміни МКП, активності АлАТ і ЛФ у сироватці крові щурів, які отримували

досліджувані засоби. Так, МКП щурів під впливом тест-зразків №1, 2 і 3 достовірно зменшився відповідно у 1,5, 1,74 і 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. У тварин, що отримували кверцетин і силібор, також було зареєстровано вірогідне зменшення МКП у 1,45 і 1,3 рази ($p < 0,05$) відповідно. За цим показником тест-зразок №2 перевершував силібор.

За уведення усіх експериментальних тест-зразків лаванди і референс-препаратів відзначали позитивну тенденцію з боку функції жовчоутворення, а саме, відновлення процесів холато- і холестерологенезу, швидкості секреції жовчі. Встановлено, що за застосування тест-зразків №1, 2 і 3, швидкість секреції жовчі збільшилась відповідно у 1,9, 2,1 і 2 рази ($p < 0,05$), при цьому швидкість жовчоутворення зросла відповідно у 2,2 рази ($p < 0,05$) під впливом тест-зразків № 1 і 3, у 2,3 рази ($p < 0,05$) – тест-зразка №2 та під дією кверцетину і силібору – у 1,8 і 1,6 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з групою контрольної патології.

У групах тварин, яких лікували усіма фітозасобами, спостерігалась нормалізація вмісту холестеролу у жовчі до рівня інтактних щурів (зменшення у середньому в 4,4-5,9 разів, $p < 0,05$). Вплив тест-зразка №2 на цей показник достовірно перевершував дію референс-препарату кверцетину.

Усі щури в групі, що отримували тест-зразок №2, вижили. За уведення тест-зразків №1 і 3 вижило 9 піддослідних щурів (90%). За уведення кверцетину і силібору вижило 8 щурів (80%).

Також тест-зразки №1, 2 і 3 протидіяли проявам цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізували трансаміназну активність крові, знижуючи вміст загального білірубіну – у 1,76, 1,86 і 1,84 рази ($p < 0,05$) відповідно та активність ЛФ – у 2,1, 2,3 і 2,35 ($p < 0,05$) відповідно у крові щурів. Достовірне зниження активності ЛФ під дією тест-зразків лаванди свідчить про зменшення цитолізу гепатоцитів. За впливом на цей показник усі тест-зразки достовірно перевершувал дію силібору.

Досліджувані фітоекстракти вірогідно нормалізували білково-

синтетичну функцію печінки, про що свідчить достовірне підвищення рівня загального білка у сироватці крові щурів. Рівень ЗБ за застосування тест-зразків №1, 2 і 3 збільшився відповідно на 55,3%, 64,6% і 54,0% ($p < 0,05$), при лікуванні кверцетином – на 35,3% ($p < 0,05$), силібором – на 30,1% ($p < 0,05$). За впливом на білок-синтетичну функцію печінки тест-зразки №2 і 3 достовірно переважали дію силібору.

Під дією фітоекстрактів лаванди спостерігали зменшення запальних процесів у печінці піддослідних тварин, про що свідчить зниження активності маркерного ферменту цитолізу АЛАТ під впливом тест-зразків №1, 2 і 3 відповідно у 3,52, 3,25 і 2,91 рази ($p < 0,05$), що достовірно переважає вплив референс-препаратів, у яких активність АЛАТ знизилась в 2,45 і 2,38 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Вміст ХС у сироватці крові за уведення тест-зразків № 1, 2 і 3 знизився відповідно у 2,26, 2,30 і 2,34 рази ($p < 0,05$) порівняно з показником у групі контрольної патології. Кверцетин і силібор поступаються за цим показником усім тест-зразкам лаванди. Також зареєстровано позитивний вплив досліджуваних фітоекстрактів лаванди і референс-препаратів на вміст сечовини у сироватці крові щурів і СМ майже до рівня інтактного контролю.

На тлі застосування досліджуваних екстрактів трави лаванди спостерігалось зниження інтенсивності процесів ВРО, про що свідчить зменшення рівня ТБК-Р під впливом тест-зразків №1, 2 і 3 відповідно у 1,76, 2,19 і 2,10 рази ($p < 0,05$), кверцетином – у 1,35 рази ($p < 0,05$), силібором – у 1,46 рази ($p < 0,05$). Паралельно з цим спостерігали поліпшення стану антиоксидантної системи гепатоцитів, про що свідчить підвищення вмісту ВГ під впливом досліджуваних препаратів. Тест-зразки №1, 2 і 3 інгібували процеси ПОЛ, нормалізували стан антиоксидантної системи, підвищуючи вміст у гомогенаті печінки ВГ відповідно у 1,9, 2,3 і 2,2 рази ($p < 0,05$) і активність каталази на 33,6%, 43,2% і 41,3% ($p < 0,05$) відповідно, які є маркерами антиоксидантного захисту. Це свідчить про антиоксидантну активність досліджуваних засобів.

Підвищення red/ox-коефіцієнту до 3,9 підтверджує розвиток

дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці щурів на тлі хронічного уведення тетрахлорметану. Результати дослідження свідчать, що тетрахлорметан чинить гепатотоксичну дію, що підтверджується даними наукових джерел [206]. Застосування тест-зразків лаванди у профілактично-лікувальному режимі за хронічного уведення тетрахлорметану суттєво обмежувало його гепатотоксичні прояви та запобігало розвитку функціонально-біохімічних порушень у печінці піддослідних щурів. Усі тест-зразки лаванди (№1, 2 і 3) позитивно впливали на окисно-відновлювальні процеси, нормалізуючи Kred/ox до 1,58, 1,30 і 1,30 ($p < 0,05$) відповідно. Отже, аналіз отриманих даних дозволяє дійти висновку, що усі тест-зразки лаванди позитивно впливали на холатоутворювальну і холестероловидільну функції печінки, нормалізуючи Kred/ox у жовчі, що свідчить про збереження балансу окисно-відновлювальних процесів.

Таким чином, згідно з отриманими результатами експерименту, застосування тест-зразків №1, 2 і 3 на тлі тетрахлорметанового гепатиту сприяло підтриманню показників сироватки крові (АлАТ, ЛФ, холестеролу, сечовини, загального білірубіну, СМ) і гомогенату печінки (ТБК-Р, ВГ, каталази, Kred/ox) у межах норми ($p < 0,05$).

Динаміка біохімічних показників за застосування референс-препаратів кверцетину і силібору була аналогічною динаміці, яку спостерігали у групі тварин, яким вводили екстракти лаванди. Проте, за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси референс-препарати кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг поступалися тест-зразку №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразку №3 у дозі 50 мг/кг за низкою показників (МКП, виживаність тварин, активністю АлАТ, загального білка у сироватці крові щурів, але поступався йому за дією на вміст холестеролу в жовчі.).

Морфологічними дослідженнями підтверджено, що за хронічного (45 діб) уведення піддослідним щурам тетрахлорметану розвивається жирова дистрофія, збільшується вміст лімфоцитів у синусоїдальних капілярах, гепатолізис, коагуляційний некроз гепатоцитів. Застосування експериментальних тест-зразків екстрактів лаванди коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та сприяє

відновленню гепатоцитів. Тест-зразки №2 і 3 за виразністю зниження кількості осередків гепатолілізу, некрозу та жирової дистрофії переважали кверцетин [211].

На завершальному етапі дисертаційної роботи проведено дослідження токсикологічних властивостей тест-зразків лаванди вузьколистої у хронічному експерименті для обґрунтування безпеки застосування у клінічній практиці. За результатами досліджень було встановлено, що внутрішньошлункове уведення тест-зразків лаванди у дозі 100 мг/кг протягом усього періоду спостережень не мало значущого негативного впливу на загальний стан, стан шкірних покривів і слизових оболонок та поведінку щурів. Протягом експерименту не було зареєстровано жодного випадку летальності тварин. Усі показники маси тіла щурів знаходились у межах фізіологічної норми для даної вікової групи. На 45 і 90 добу дослідження не було зареєстровано статистично значущого впливу екстрактів відносно інтактної групи на показники спонтанного добового діурезу, питомої щільності та рН сечі тварин. Застосування тест-зразків лаванди не мало вірогідного впливу на показники рівня глюкозурії у щурів усіх експериментальних груп, при цьому даний показник не визначався загальноприйнятими методами кількісного та якісного аналізу, що знаходиться у межах фізіологічної норми. У ході аналізу сечового осаду тварин, що отримували екстракти лаванди, будь-яких ознак сечового синдрому та патофізіологічних змін у співвідношеннях формених елементів визначено не було. Вміст еритроцитів, лейкоцитів, епітелію та циліндрів знаходився у межах фізіологічної норми та на рівні інтактних тварин, по 0-3 у полі зору.

На тлі тривалого застосування тест-зразків лаванди також не спостерігалось статистично значущого впливу на показники азотистого обміну та біохімічні показники крові у тварин. Коливання сечовини та креатиніну крові знаходились у межах фізіологічної норми. Усі досліджувані показники: глюкоза, загальний білок, холестерол, загальний білірубін, активність АЛАТ і АсАТ у інтактній та дослідних групах знаходились в діапазоні показників

нормальних величин для щурів і не виходили за межі фізіологічної норми. Це свідчить про те, що тест-зразки лаванди у досліджених дозах за внутрішньошлункового шляху введення не впливають на показники, які характеризують функціональний стан печінки та нирок щурів.

Протягом дослідження не було зареєстровано токсичного впливу на показники периферичної крові щурів. У лейкоцитарній формулі щурів дослідних груп під впливом хронічного застосування тест-зразків лаванди відсоткове співвідношення різних форм лейкоцитів також відповідало інтактним тваринам та не відрізнялося від показників норми. Винятком можна вважати лише підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів під впливом тестового зразку №2 станом на 90 добу дослідження, що вірогідно перевершує інтактний рівень, але, не зважаючи на це, знаходиться у межах фізіологічної норми для щурів.

Таким чином, на підставі отриманих результатів власних досліджень, при пошуку нових оригінальних рослинних засобів з метою застосування у складі протизапальної терапії, експериментально обґрунтовано доцільність застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, які виявили виражену антимікробну, протизапальну, мембраностабілізуючу, анальгетичну і гепатопротекторну дію. Запропонований підхід дозволить оптимізувати та забезпечити належну протизапальну терапію.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення наукової задачі фармакології, яка полягає у пошуку нових потенційних протизапальних фітозасобів. За результатами фармакологічних досліджень, експериментально обґрунтовано доцільність застосування оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

1. Проведений аналіз асортименту зареєстрованих в Україні та наявних на ринку ЛЗ, ДД та фіточаїв на основі сировини лаванди показав обмеженість пропозицій виробників, а також переважання за чисельністю засобів, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, заспокійливих засобів та засобів для нормалізації сну. Встановлено, що за складом переважна більшість засобів для внутрішнього застосування містить екстракт квіток лаванди, а засоби для зовнішнього застосування – ефірну олію лаванди. Визначено, що серед товарів аптечного асортименту засоби на основі сировини лаванди представлені у формі ЛЗ (5 найменувань), ДД (7 найменувань) та фіточаїв (3 найменування), що виробляються 6 закордонними та 9 вітчизняними виробниками. Встановлено, що варіабельність роздрібних цін на ЛЗ коливається від 17% до 36 %, що можливо пояснити відсутністю регулювання цін на дані препарати. Загалом, результати розрахунків коефіцієнту ліквідності цін на товари асортименту засобів з сировиною лаванди свідчить про їх відносну економічну доступність (для більшості товарів значення коефіцієнту знаходиться у межах від 0,001 до 0,58). За результатами проведеного аналізу та враховуючи доступність сировинної бази, можна вважати доцільним проведення досліджень з розробки складу та технології вітчизняних ЛЗ на основі сировини лаванди вузьколистої.

2. На підставі даних експериментальних досліджень з вивчення гострої токсичності тест-зразків лаванди за внутрішньошлункового уведення білим

мишам встановлено, що одноразове уведення водного та двох екстрактів трави лаванди вузьколистої, отриманих екстракцією водно-етанольними розчинами (40 та 70% етанолом) у дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності, змін фізіологічного стану тварин, маси їх тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволило віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

3. Дослідженнями антимікробної активності встановлено, що тест-зразки №2 і 3, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом) у концентрації 1 мг/мл, володіють антимікробними властивостями щодо широкого спектра збудників інфекцій (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*). Дослідження впливу тест-зразків екстрактів лаванди у концентрації 1 мг/мл на здатність мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) до формування біоплівки продемонстрували, що найвища інгібіторна активність щодо біоплівкоутворення виявлена у разі дії тест-зразка, отриманого екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом), яка склала відповідно до *S. aureus* – 57,8 %, *P. aeruginosa* – 66,7 %. Встановлений широкий спектр антимікробної дії для досліджуваних фітоекстрактів лаванди в умовах застосування діапазону концентрацій 10-60 мкг/мл. Найкращий спектр антимікробної дії та найвища активність відповідає екстрактам лаванди вузьколистої, отриманим екстракцією 40 і 70 % етанолом, встановлено залежність ефекту від концентрації. Прояв екстрактами антимікробної активності є перспективним як додаткова ланка у мультифакторній протидії симптомам неврологічного дефіциту.

4. На моделі гострого запалення, індукованого карагеніном, встановлено помірні протизапальні властивості досліджуваних тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої. Найефективнішу і стабільну АЕА продемонстрували тест-зразки №1 у дозі 100 мг/кг (50%, $p < 0,05$) і №2 у дозі 150 мг/кг (52%, $p < 0,05$). Тест-зразок №3 виявив помірну активність, причому його максимальна ефективність спостерігалася протягом першої

години експерименту. На відміну від тест-зразків №1 і 2, які забезпечували стабільну рівномірну дію протягом усього терміну спостереження, дія тест-зразка №3 була менш тривалою. На моделі гострого асептичного запалення, індукованого зимозаном, встановлено, що екстракти лаванди виявили значну АЕА, хоча прямий дозозалежний ефект відсутній. Серед трьох досліджуваних тест-зразків найефективнішими виявилися екстракти лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином (40 і 70 % етанолом) у дозах 150 і 50 мг/кг, які продемонстрували АЕА на рівні 61%, $p < 0,05$ і 71%, $p < 0,05$ відповідно. Їхня ефективність була достовірно вищою порівняно з дією референс-препарату кверцетину.

5. Карагенін спричиняє розвиток вираженого запалення, що супроводжується активацією фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищенням рівня продуктів ПОЛ і зниженням активності каталази. Диклофенак натрію значно знижує виразність запальної реакції, пригнічуючи міграцію та активацію нейтрофілів, що підтверджує його ефективність як протизапального засобу. Водний екстракт лаванди (тест-зразок №1) виявляє помірну протизапальну та імуномодулювальну дію, тоді як екстракт, отриманий 70% етанолом (тест-зразок №3), виявляє більш виражений, але менш стабільний ефект. Найбільш збалансований вплив продемонстрував екстракт, отриманий 40% етанолом (тест-зразок №2), що свідчить про оптимальне співвідношення біоактивних сполук для регуляції запального процесу. Метод екстракції відіграє ключову роль у визначенні фармакологічних властивостей екстрактів лаванди, що необхідно враховувати при їх подальшому вивченні та застосуванні.

6. За спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних щурів, так і на тлі гострого гепатиту, індукованого тетрахлорметаном встановлено виражену мембраностабілізуювальну активність екстрактів-лідерів лаванди. Найбільш виразну мембраностабілізуювальну активність встановлено у тест-зразка №2 (63%, $p < 0,05$) і №3 (58%, $p < 0,05$), які за ефективністю переважали дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p < 0,05$) відповідно, а тест-

зразок №2 – α -токоферолу на 17% ($p < 0,05$). На тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляють мембраностабілізуючу дію та за виразністю дії не поступаються кверцетину.

7. Зіставляючи ефективність експериментальних тест-зразків лаванди можна констатувати, що в тесті «оцтовокислі корчі» тест-зразок №2 (150 мг/кг) вірогідно зменшує кількість судом у мишей, індукованих оцтовою кислотою. З'ясовано, що рівень знеболювальної активності тест-зразків №1 і 3 співставлений з дією анальгін (43,0 і 43,6%, $p < 0,05$) відповідно, тест-зразок №2 перевищує (51,6%, $p < 0,05$) активність анальгін (45,0%, $p < 0,05$) у дозі 50 мг/кг.

8. На моделі тетрахлорметанового гепатиту підтверджена гепатопротекторна дія тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг та встановлені вірогідні переваги за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси перед кверцетином ($p < 0,05$) і силібором ($p < 0,05$). З'ясовано, що тривалий вплив тетрахлорметану на структурно-функціональний стан внутрішніх органів статевозрілих щурів викликає достовірні відносно групи інтактного контролю зміни структурно-функціонального стану печінки: розвиток цитолізу (АЛАТ, $p < 0,05$), холестази (ЛФ, холестерол, загальний білірубін, $p < 0,05$), порушення балансу ПОЛ/АОС (ТБК-Р, каталаза, ВГ, $p < 0,05$), інтоксикацію організму тварин (сечовина, СМ, $p < 0,05$). Застосування тест-зразків №2 і 3 зменшувало органотоксичність тетрахлорметану, що відбилось достовірними змінами біохімічних маркерів: пригніченням процесів цитолізу ($p < 0,05$), холестази ($p < 0,05$), інтоксикації ($p < 0,05$), відновленням балансу ПОЛ/АОС, інгібіцією ПОЛ ($p < 0,05$) та відновленням АОС ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про виражену гепатопротекторну дію тест-зразків №2 і 3.

9. Морфологічними дослідженнями підтверджено, що за хронічного уведення піддослідним щурам тетрахлорметану розвивається жирова дистрофія, збільшується вміст лімфоцитів у синусоїдальних капілярах, гепатолізис,

коагуляційний некроз гепатоцитів. Застосування експериментальних тест-зразків екстрактів лаванди коригує гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та сприяє відновленню гепатоцитів. Тест-зразки №2 і 3 за виразністю зниження кількості осередків гепатолізису, некрозу та жирової дистрофії перевершували кверцетин.

10. За тривалого (90 діб) внутрішньошлункового уведення тест-зразки лаванди вузьколистої у дозі 100 мг/кг не викликають загибелі щурів, не чинять токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликають достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливають на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем щурів.

На підставі отриманих результатів власних досліджень, при пошуку нових оригінальних рослинних засобів з метою застосування у складі протизапальної терапії, експериментально обґрунтовано доцільність застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої, які виявили виражену антимікробну, протизапальну, мембраностабілізуючу, анальгетичну і гепатопротекторну дію. Запропонований підхід дозволить оптимізувати та забезпечити належну протизапальну терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Іваніцька Л. М. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів та місце диклофенаку. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2018. Т. 8, № 3. С. 75-83.
2. The Effect of the Prethanol Extract of *Trifolium pratense* Leaves on Interleukin-1 β -Induced Cartilage Matrix Degradation in Primary Rat Chondrocytes / S. A. Lee et al. *Cells Tissues Organs*. 2018. Vol. 206(1-2). P. 95-105. DOI: 10.1159/000496108
3. Malfait A. M. Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016. Vol. 24(1). P. 21-26. DOI: 10.1016/j.joca.2015.09.010
4. Гладких Ф. В., Чиж М. О. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020. Vol. 54, № 4. С. 253–66. DOI: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714
5. Vina E. R., Kwoh C. K. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018. Vol. 30(2). P. 160-167. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479
6. Єгудіна Є. Д. Нестероїдні протизапальні препарати: докази ефективності, факти, міфи. *Неврологія аспекти лікування*. 2021. № 3. С. 20-21.
7. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / L. Sharon et al. *Arthritis care & Research*. 2020. Vol. 72(2). P. 149-162. DOI: 10.1002/acr.24131
8. Вернигородський СВ. Актуальні питання патоморфологічного вивчення гастропатій, що індуковані нестероїдними протизапальними засобами. *Світ медицини та біології*. 2014. №4(46). С. 90-186.
9. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 16.09.2024).

10. Biological Activities and Chemical Profile of *Gentiana asclepiadea* and *Inula helenium* Ethanolic Extracts / V. Buza et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(11). P. 3560. DOI: 10.3390/molecules27113560
11. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 4(44). P. 19-27.
12. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : вид-во «Друкарня Мадрид», 2016. 576 с.
13. *Lavandula angustifolia* Herb from Ukraine: Comparative chemical profile and in vitro antioxidant activity / O. Mykhailenko et al. *Chemistry & Biodiversity*. 2024. Vol. 21(9). P. e202400640. DOI: 10.1002/cbdv.202400640
14. Глущенко А. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження вмісту ліпофільних речовин у екстрактах володушки золотистої та солянки холмової / А. В. Глущенко, В. А. Георгіянц, О. І. Набока // 36. наук. праць співробіт. НМАПО ім. Шупика. – 2012. – Кн. 4. – С. 233-238.
15. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil / G. L. da Silva et al. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015. Vol. 87(2). P. 1397–1408. DOI: 10.1590/0001-3765201520150056.
16. Prusinowska R., Śmigielski K. B. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L). A review. *Herba Polonica*. 2014. Vol. 60 (2). P. 56–66. DOI: 10.2478/hepo-2014-0010
17. *Lavandula angustifolia* Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts / O. Bogatyrova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313236
18. Determination of antimicrobial activity of extracts of *Calendula officinalis* flowers / P. V. Afanasyeva et al. *Pharmacy & Pharmacology*. 2016. Vol. 4, № 2(15). P. 60-70. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-60-70
19. Chondroprotective and antiarthritic effects of galangin in osteoarthritis: An in vitro and in vivo study / X. Huang et al. *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 906.

- P. 174232-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174232
20. Ardiana D. The Role Of Tea Tree Oil as A Skin Antimicrobial : A Literature Study. *Medical and Health Science Journal*. 2021. Vol. 5(1). P. 26–33. DOI: 10.33086/mhsj.v5i1.1921
 21. Combined effects of food resources and exposure to ammonium nitrogen on population growth performance in the bacterivorous ciliate *Paramecium caudatum* / J. Yang et al. *European J. of protistology*. 2019. Vol. 71. P. 125631. DOI: 10.1016/j.ejop.2019.125631
 22. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification / L. Lugović-Mihić et al. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2020. Vol. 29(2). P. 67-72. DOI: 10.20471/acc.2018.57.02.16
 23. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents IL-1 β -induced mitochondrial dysfunction in human chondrocytes / A. Eitner et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22(5). P. 2477. DOI: 10.3390/ijms22052477
 24. Development of Water-In-Oil Emulsions as Delivery Vehicles and Testing with a Natural Antimicrobial Extract / G. Colucci et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25(9). P. 2025. DOI: 10.3390/molecules25092105
 25. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / D.-S. Lee et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 8(13). P. 1143. DOI: 10.3390/ijerph18031143
 26. Yunus M. H. M., Nordin A., Kamal H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis. *Medicina*. 2020. Vol. 56(11). P. 614-27. DOI: 10.3390/medicina56110614
 27. Chuan-Guo G., Wai K. L. Potential strategies in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated adverse effects in the lower gastrointestinal tract. *Gut Liver*. 2020. Vol. 14(2). P. 179–89. DOI: 10.5009/gnl19201
 28. Бандаренко П. С., Волощук Н. І. Дослідження протизапальної та

- жарознижувальної активності поліморфної модифікації похідного п-(трифлуорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ6, 1-бензотіазин-3-карбоксаміду у щурів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. Т. 25, № 1. С. 27–31. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-22
29. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*lavandula angustifolia* Mill.) *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 109-121. DOI: 10.24959/nphj.25.170
 30. Grosser T., Ricciotti E., Fitz Gerald G. A. The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 38(8). P. 733–48. DOI: 10.1016/j.tips.2017.05.008
 31. Luteolin inhibits IL-1β-induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model / J. Fei et al. *Biomed Pharmacother*. 2019. Vol. 109. P. 1586-1592. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.161
 32. Губська О. Ю, Кузьмінець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 5(103). С. 50–59. DOI: 10.30978/mg-2018-5-50
 33. A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain: blockade of microglial migration in the spinal cord / S. Kunori et al. *Glia*. 2011. Vol. 15(2). P. 208-218. DOI: 10.1002/glia.21090
 34. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, antiinflammatory drugs and release of spinal prostglandin E2 is mediated by inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1 / T. L. Yaksh et al. *J Neurosci*. 2001. Vol. 21(16). P. 5847-5853. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-16-05847.2001
 35. Ріттер Д. Фармакологія за Рангом і Дейлом / перек. 9-го анг. вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 1. 409 с.
 36. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Кокунов Ю. О. НПВП-риски и выбор

- безопасной терапии. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1(71). С. 16-22.
37. Grassel S., Zaucke F., Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. *J Clin Med*. 2023. Vol. 10(9). P. 1938-50. DOI: 10.3390/jcm10091938
 38. Received: Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zincibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats / M. Jarosz et al. *Inflammopharmacol*. 2017. Vol. 25(6). P. 653–63. DOI: 10.1007/s10787-017-0361-0
 39. Дмитрієв Д. В., Семененко А. І., Моравська О. А., Дмитрієва К. Ю. Мультимодальна аналгезія – метод усунення внутрішньочеревної гіпертензії після операції у дітей. *Клінічна хірургія*. 2017. № 8(904). С. 59-61.
 40. Hladkykh F. V. The characteristics of the mechanisms of anti-ulcerogenic action of vanilloid receptor agonists (TRPV1) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy and pharmacology*. 2017. Vol. 5(3). P. 283–301. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-3- 283-301
 41. Schjerning A. M., McGettigan P., Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17(9). P. 574–84. DOI: 10.1038/s41569-020-0366-z
 42. Laidlaw T. M., Cahill K. N. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *The Journal of Allergy and Clinical immunology: in practice*. 2017. Vol. 5(3). P. 537–45. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.021_
 43. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis / J. Tamasa et al. *European J. of Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Vol. 32. P. 257-264.
 44. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview / H. Hunt et al. *Systematic Reviews*. 2018. Vol. 7(1). P. 39. DOI: 10.1186/s13643-018-0695-8

45. Свінцицький А. С. Гепатотоксичність та шляхи її подолання при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. *Здоров'я України. Темат. номер "Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія"*. 2014. № 4. С. 54-55. URL: <https://surl.li/cvppdr> (дата звернення: 16.09.2024).
46. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study / A. M. Olsen et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126(16). P. 1955-1963. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607
47. Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis / M. J. Parkes et al. *J. Am. Med. Assoc.* 2013. Vol. 310(7). P. 722-30. DOI: 10.1001/jama.2013.243229
48. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk / The European Medicines Agency (EMA/696137/2012). 2012.
49. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis / L. Fernandes et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72(2). P. 1125-35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202745
50. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / M. Hiligsmann et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 43(3). P. 303-13. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003
51. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M. C. Hochberg et al. *Arthritis Care Res.* 2012. Vol. 64(4). P. 455-474. DOI: 10.1002/acr.21596
52. Hochberg M. C. Structure-modifying effects of chondroitin sulphate in knee osteoarthritis an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18(Suppl 1). S28-31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016

53. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T. E. McAlindon et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014. Vol. 22(3). P. 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
54. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults / National Clinical Guideline Centre. London : National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340227/> (Date of access: 02.12.2024).
55. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials/ N. Bhala et al. *Lancet*. 2013. Vol. 382(9894). P. 769-79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
56. Groves T. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2010. Vol. 341. P. c4675. DOI: 10.1136/bmj.c4675
57. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial / A. Jones et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71(2). P. 172-9. DOI: 10.1136/ard.2010.140178
58. Kang J. W., Lee M. S., Posadzki P., Ernst E. T'ai chi for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2011. Vol. 1(1). P. e000035. DOI: 10.1136/bmjopen-2010-000035
59. Ядловський О. Є. Роль ванілоїдного компонента в антиноцицептивній дії диклофенаку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. № 1. С. 60-64.
60. Azendt-Nilsen L., Hoeck H. C. Peripheral and Central Sensitisation in Osteoarthritis – Implication for Treatment. *Eur. Musculoskeletal Review*. 2011. Vol. 6(3). P. 158-161.
61. Bannuru R. R., Dasi U. R., McAlindon T. E. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18(Suppl. 2). P. S250.

62. Деримедвідь Л. В. Роль препаратів, що впливають на метаболізм хряща, при комплексній терапії остеоартриту. *Семейная медицина*. 2016. № 2(64). С. 39-42.
63. Bannuru R. R., Natov N. S., Dasi U. R., Schmid C. H. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19. P. 611-619.
64. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011. Vol. 377(9783). P. 2115-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
65. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort / J. Martel-Pelletier et al. *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74(3). P. 547-56. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
66. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI / L. M. Wildi et al. *Ann. Rheum. Dis*. 2011. Vol. 70(6). P. 982-989.
67. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study / B. Zegels et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21(1). P. 22-27. DOI: 10.1016/j.joca.2012.09.017
68. Inhibition effect of *Caragana sinica* root extracts on Osteoarthritis through MAPKs, NF-κB signaling pathway / G. Y. Min et al. *Int J Med Sci*. 2021. Vol. 18(4). P. 861-872. DOI: 10.7150/ijms.52330
69. Chemical Profiling and Biological Activities of Pelargonium graveolens Essential Oils at Three Different Phenological Stages / S. H. Al-Mijalli et al. *Plants (Basel)*. 2022. Vol. 11(17). P. 2226. DOI: 10.3390/plants11172226
70. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis

- of the liver / P. Ferenci, B. Dragosics, H. Dittrich. et al. // *J Hepatol.* – 1989. – Vol. 9 (1). – P. 105-113.
71. Morales D. Oak trees (*Quercus* spp.) as a source of extracts with biological activities: A narrative review. *Trends Food Sci. Technol.* 2021. Vol. 109. P. 116–125. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.01.029
 72. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації.* 2024. № 2(108). С. 77-84. DOI: 10.24959/nphj.24.151
 73. A review of the bioactive components and pharmacological properties of *Lavandula* species / G. E. Batiha et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023. Vol. 396(5). P. 877-900. DOI: 10.1007/s00210-023-02392-x.
 74. Antiproliferative, antimicrobial, and antioxidant activity of *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil / H. Niksic et al. *Journal of Health Sciences.* 2017. Vol. 7(1). P. 35–43. DOI: 10.17532/jhsci.2017.412
 75. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Prospects for the creation of new medicines based on *Lavandula Angustifolia*. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології* : зб. публ. І Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. Біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 446-448.
 76. Gould K. S. Flavonoid functions in plants. In: Andersen OM, Markham KR (eds.): *Flavonoids* / K. S. Gould, C. Lister // chemistry, biochemistry and applications London: CRC Press. – 2010. – P. 397-440.
 77. Bioactivities of *Lavandula angustifolia* essential oil against the stored grain pest *Sitophilus granaries* / G. S. Germinara et al. *Bulletin of Insectology.* 2017. Vol. 70(1). P. 129–138.
 78. Adaszyńska-Skwirzyńska M., Dziecioł M. Comparison of phenolic acids and flavonoids contents in various cultivars and parts of common lavender (*Lavandula angustifolia*) derived from Poland. *Nat Prod Res.* 2017. Vol. 31(21). P. 2575–2580.

79. Cardioprotective effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rat / M. Ziaee et al. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 14(1). P. 279–289.
80. Mori H.-M., Kawanami H., Kawahata H., Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016. Vol. 16. P. 144. DOI: 10.1186/s12906-016-1128-7
81. Hajhashemi V., Ghannadi A., Sharif B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003. Vol. 89(1). P. 67–71. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00234-4
82. Evaluation of Acute Toxicity of Plant Extracts, Lavender, Lemon Eucalyptus and Cassia Essential Oil / M.-H. Jeong et al. *The Korean Journal of Pesticide Science*. 2010. Vol. 14(4). P. 222.
83. Bogatyrova O. O., Naboka O. I., Filimonova N. I. Study of antimicrobial activity of *Lavandula Angustifolia* extracts using in vitro conditions. *Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин : матеріали IV наук.-практ. міжнар. дистанційна конф., м. Харків, 28 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 11-12.*
84. Bogatyrova O. O., Naboka O. I., Filimonova N. I. Study of the influence of extracts of common Lavender (*Lavandula angustifolia*) on the ability to destroy biofilms and prevent the formation of biofilms of microbial cultures in vitro. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині : матеріали III наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 22 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 13-14.*
85. Khuzāma (*Lavandula angustifolia* Mill.): Pharmacological Action and Therapeutic Uses in Perspective of Unani Medicine: A Review / M. A. Kalam et al. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*. 2024. Vol. 25(1). P. 18-25. DOI: 10.9734/JOCAMR/2024/v25i1511

86. de Rapper S., Kamatou G., Viljoen A., van Vuuren S. The *In Vitro* Antimicrobial Activity of *Lavandula angustifolia* Essential Oil in Combination with Other Aroma-Therapeutic Oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. Vol. 2013. P. 852049. DOI: 10.1155/2013/852049.852049
87. Changes in frost, snow and Baltic sea ice by the end of the twenty-first century based on climate model projections for Europe / K. Jylhä et al. *Climatic Change*. 2008. Vol. 86(3–4). P. 441–462. DOI: 10.1007/s10584-007-9310-z
88. Адаптація агротехнологій до змін клімату: ґрунтово-агрохімічні аспекти : колективна монографія / за ред. С. А. Балюка, В. В. Медведєва, Б. С. Носка. Харків : Стильна типографія, 2018. 364 с.
89. Наукові основи адаптації систем землеробства до змін клімату в Південному Степу України : монографія / Р. А. Вожегова та ін. Херсон : ОЛДІ-ПЛЮС, 2018. 751 с.
90. Якубович-Д'ячкова І. В. Агроценотичні основи підвищення продуктивності лаванди у передгір'ї Криму : автореф. дис. ... канд. с.-г. наук : 06.01.09 / ДВНЗ "Херсон. держ. аграр. ун-т". Херсон, 2013. 20 с.
91. Манушкіна Т. М. Біотехнології клонального мікророзмноження ефіроолійних рослин родини Lamiaceae Lindl. *in vitro Вісник аграрної науки Причорномор'я*. 2017. Вип. 3(95). С. 121–127.
92. Кременчук Р. І. Фітономія та сучасний стан таксономії лаванди (*Lavandula* L.). *Сучасний стан та гармонізація назв культурних рослин у системі UPOV* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф, м. Київ, 13 жовт. 2017 р. / Інститут експертизи сортів рослин. Вінниця : Нілан-ЛТД, 2017. С. 26-27.
93. Lis-Balchin M., Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller) *Phytotherapy Research*. 1999. Vol. 13(6). P. 540–542. DOI: 10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<540:aid-ptr523>3.0.co;2-i.

94. Elhajili M., Baddouri K., Elkabbaj S., Meiouat F., Settaf A. Diuretic activity of the infusion of flowers from *Lavandula officinalis*. *Reproduction Nutrition Development*. 2001. Vol. 41(5). P. 393–399. DOI: 10.1051/rnd:2001139
95. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial / S. Akhondzadeh et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003. Vol. 27(1). P. 123–127. DOI: 10.1016/s0278-5846(02)00342-1
96. A potential role of *Lavandula angustifolia* in the management of diabetic dyslipidemia / A. Issa et al. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011. Vol. 5(16). P. 3876–3882.
97. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KK. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617–29. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>
98. Богатирьова О. О., Набока О. І., Волкова А.В. Аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2024. Т. 10, № 4. С. 72-80. DOI: 10.24959/sphhcj.24.337
99. Bogatyrova O. O., Naboka O. I., Kotvitska A. A., Volkova A. V. Analysis of the range of medicinal products containing lavender on the ukrainian market. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 27 листоп. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 278.*
100. Губська О. Ю., Кузьмінець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;5(103):50–9. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50> Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 16.11.2024).

101. Tabletki.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 16.11.2024).
102. Аптека АНЦ. URL: <https://anc.ua/> (дата звернення: 16.11.2024).
103. Аптека «Бажаємо здоров'я» URL: <https://apteka.net.ua/> (дата звернення: 16.11.2024).
104. Аптека «Подорожник». URL: <https://podorozhnyk.ua/> (дата звернення: 16.11.2024).
105. Аптека 9-1-1. URL: <https://apteka911.ua/ua> (дата звернення: 16.11.2024).
106. Маркетплейс iHerb. URL: <https://ua.iherb.com/c/supplements> (дата звернення: 16.11.2024).
107. Мнушко З. М., Тіманюк І. В., Преснякова В. В. Дослідження ринку та доступності протигрибкових лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2006. № 6. С. 15-21.
108. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>. (Date of access: 23.04.2024).
109. Phenological Variations in the Content of Polyphenols and Triterpenoids in *Epilobium angustifolium* Herb Originating from Ukraine / L. Ivanauskas et al. *Plants (Basel)*. 2023. Vol. 13(1). P. 120. DOI: 10.3390/plants13010120
110. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
111. Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of *Crocus speciosus* Leaves. *Phyton-International* / О. Mykhailenko et al. *Journal of Experimental Botany*. 2022. Vol. 91, № 1. P. 207-221. DOI: 10.32604/phyton.2021.016458
112. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев та ін. Київ : МОЗ України, 2009. 27 с.
113. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рек. Київ, 2000. С. 74-97.

114. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
115. Lee S. W. Methods for testing statistical differences between groups in medical research: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. *Life Cycle*. 2022. Vol. 2(1). P. 1-9. DOI:10.54724/lc.2022.e1
116. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Ширококов В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. Київ : Здоров'я, 2004. 38 с.
117. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/95792_95792 (дата звернення: 12.04.2025).
118. Structural modification of ciprofloxacin and norfloxacin for searching new antibiotics to combat drug-resistant bacteria / H. V. Hryhoriv et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 5 (33). P. 4-11. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.242997
119. Correction: Biofilm Formation As a Response to Ecological Competition / N. M. Oliveira et al. *PLOS Biology*. 2015. Vol. 13(8). P. e1002232. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002232
120. Formation of biofilms on dairy equipment and the influence of disinfectants on them / M. Kukhtyn et al. *Eastern-European journal of Enterprise Technologies*. 2017. Vol. 5, № 11 (89). P. 26–33.
121. Coyle M. B. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology. Washington : American Society for Microbiology, 2005. 236 p.
122. McFarland J. The nephelometer: an instrument for estimating the numbers of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *J. Am. Med. Assoc.* 1907. Vol. 49(14). P. 1176-1178. DOI:10.1001/jama.1907.25320140022001f

123. Визначення здатності до утворення біоплівки представників мікробіоценоза бойових ран / Я. Ф. Кутасевич та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2023. № 3 (101). С. 13-17. DOI: 10.33743/2308-1066-2023-3-13-17
124. Про затвердження Порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (дата звернення: 12.02.2025).
125. Pharmacological study of original extracts of corn silk / O. I. Naboka et al. *ScienceRise: Biological Science*. 2022. № 4(33). Р. 10-17. DOI: 10.15587/2519-8025.2022.271049
126. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії / Л. М. Вороніна та ін. Харків : Основа, 1996. 432 с.
127. Яковлева Л. В., Леницька О. Б., Геруш О. В. Дослідження гепатозахисної активності препарату «Гепадиф» в умовах експериментального гострого тетрахлорметанового гепатиту. *Клінічна фармація*. 2010. Т. 14, № 1. С. 65-68.
128. Набока О. І., Хуарі С. З., Кошова О. Ю., Глущенко А. В. Дослідження фармакодинаміки водного та спиртового екстрактів ласкавця золотистого. *Клінічна фармація*. 2014. № 4 (18). С. 58-62.
129. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова*. Київ, 2001. С. 292-306.
130. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А. В. Стефанова. Київ, 2001. 567 с.
131. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ : Морин, 2001. 320 с.
132. Morikawa K. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced

- inflammation in rats / K. Morikawa et al. *Life Sciences*. 2003. Vol. 74, № 6. P. 709–721.
133. Shen C. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity / C. Shen, Q. Meng, E. Schmelzer, A. Bader // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2014. – Vol. 15 (2). – P. 178-187.
 134. Maiwulanjiang, Integrating Zebrafish Model to Screen Active Ingredients and Network Pharmacology Methods to Explore the Mechanism of *Lavandula angustifolia* Therapy for Alzheimer's Disease / M. Li et al. *ChemistrySelect*. 2022. Vol. 7. P. e202201364.
 135. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. 52 p.
 136. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Study of the acute toxicity profile of *Lavandula Angustifolia* extracts. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали XXX міжнар. наук.–практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 17-19 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 255-256.*
 137. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Mechanism of microorganisms biofilm formation and their role in infection processes. *Народження, розвиток та становлення науки про ДНК : зб. матеріалів IV освітньо-просвітницького online-семінару, присвяч. 71-й річниці відкриття молекули ДНК, м. Харків, 7 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 48-50.*
 138. Богатирьова О. О., Набока О. І., Філімонова Н. І., Джораєва С. К. Порівняльне вивчення антимікробної активності екстрактів лаванди вузьколистої відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro*. *Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення : матеріали II наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 22 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 22-23.*
 139. Богатирьова О. О., Набока О. І., Філімонова Н. І., Джораєва С. К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність

руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах *in vitro*. *Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення* : матеріали II наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 22 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 62-63.

140. Rao T. S., Currie J. L., Shaffer A. F., Isakson P. C. In vivo characterization of zymosan-induced mouse peritoneal inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994. Vol. 269(3). P. 917-925.
141. Impact of Mygalin on Inflammatory Response Induced by Toll-like Receptor 2 Agonists and IFN- γ Activation / N. Del Santos et al. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25(19). P. 10555. DOI: 10.3390/ijms251910555
142. Kawai T., Ikegawa M., Ori D., Akira S. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity. *Immunity.* 2024. Vol. 57(4). P. 649-673. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.004
143. Chen Y. H., Wu K. H., Wu H. P. Unraveling the Complexities of Toll-like Receptors: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(9). P. 5037. DOI: 10.3390/ijms25095037
144. Impact of Mygalin on Inflammatory Response Induced by Toll-like Receptor 2 Agonists and IFN- γ Activation / N. D. Santos et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024. Vol. 25(19). P. 10555. DOI: 10.3390/ijms251910555
145. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunology.* 2001. Vol. 2(8). P. 675-680.
146. Lis-Balchin M., Deans S. G. Bioactivity of selected plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. *Journal of Applied Microbiology.* 1997. Vol. 82(6). P. 759-762.
147. Vane J. R., Botting R. M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflammation Research.* 1995. Vol. 44(1). P. 1-10.
148. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Mini-Review: Oxidative stress, redox stress or redox success? *Biochemical and Biophysical Research Communications.*

2018. Vol. 502(2). P. 183-186.

149. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Determination of anti-exudative activity of original extracts of narrow-leaved lavender *lavandula angustifolia* l. In the zymosan edema model in rats. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VII наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 14 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 38.
150. Anti-inflammatory effect of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) essential oil prepared during different plant phenophases on THP-1 macrophages / E. Pandur et al. *BMC Complement Med Ther.* 2021. Vol. 21(1). P. 287. DOI: 10.1186/s12906-021-03461-5
151. Nandi A., Yan L. J., Jana C. K., Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Vol. 2019. P. 9613090. DOI: 10.1155/2019/9613090
152. Lipid Peroxidation in Muscle Foods: Impact on Quality, Safety and Health / M. Valko et al. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2017. Vol. 16(6). P. 1203-1224.
153. Evaluation of Skin Irritation and Acute and Subacute Oral Toxicity of *Lavandula angustifolia* Essential Oils in Rabbit and Mice / A. Mekonnen et al. *Journal of Toxicology.* 2019. Vol. 2019. P. 5979546. DOI: 10.1155/2019/5979546
154. Bogatyrova O. O., Naboka O. I., Koshova O. Yu. Study of acute toxicity of narrow-leaved lavender herb dry extracts following intraperitoneal administration in mice. *Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів* : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 9-10.
155. Bogatyrova O., Naboka O. I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Annals of Mechnikov Institute.* 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801

156. da Silva G. L., Luft C., Lunardelli A., et al. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015;87(2):1397–1408. DOI: 10.1590/0001-3765201520150056.
157. Naboka O. I., Bogatyrova O. O. Study on the safety of narrow-leaved lavender extracts in rats during long-term administration. *Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень* : зб. матеріалів І наук.-практ. конф., м. Вінниця, 03–04 груд. 2024 р. Вінниця : Твори, 2024. С. 145-146.
158. Khosravi R., Sendi J. J. Toxicity, development and physiological effect of *Thymus vulgaris* and *Lavandula angustifolia* essential oils on *Xanthogaleruca luteola* (Coleoptera: Chrysomelidae). *Journal of King Saud University - Science*. 2013. Vol. 25(4). P. 349–355. DOI: 10.1016/j.jksus.2013.01.002
159. *Coriandrum sativum* and *Lavandula angustifolia* essential oils: chemical composition and activity on central nervous system / L. Caputo et al. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17(2). P. 1999. DOI: 10.3390/ijms17121999
160. Role of the methanolic extracts of *Boswellia serrata* and *Lavandula angustifolia* on apomorphine induced ejaculation in male Wistar rats / J. Zaringhalam et al. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010. Vol. 4(11). P. 1073–1080.
161. Pharmacological effects of *Lavandula officinalis* Chaix and its polyphenols: Focus on their in vivo estrogenic and anti-inflammatory properties / M. Slighoua et al. *South African Journal of Botany*. 2022. Vol. 146. P. 354-364. DOI: 10.1016/j.sajb.2021.11.014
162. Barut Gök S., Erdoğan Y. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from six lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) cultivars. *Plant Soil Environ*. 2024. 70(2). P. 111-123. DOI: 10.17221/438/2023-PSE.
163. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Lavender (*Lavandula angustifolia*) and Lavandin (*Lavandula x intermedia*) Grown in Western Romania / C. Jianu et al. *International Journal of Agriculture and Biology*. 2013. Vol. 15(4). P. 772-776.

164. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints / D. Torumkuney et al. *J Antimicrob Chemother.* 2020. Vol. 75, Suppl 1. P. i100-i111.
165. Müller A., Schmidt L. Assessing the Development of Fungicide Resistance in Microorganisms: Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Microbiology.* 2021. Vol. 12. P. 589.
166. Lung infection by *Pseudomonas aeruginosa* induces neuroinflammation and blood-brain barrier dysfunction in mice / N. Villalba et al. *J Neuroinflammation.* 2023. Vol. 20(1). P. 127. DOI: 10.1186/s12974-023-02817-7
167. Staphylococcus aureus-mediated blood-brain barrier injury: an in vitro human brain microvascular endothelial cell model / A. McLoughlin et al. *Cell Microbiol.* 2017. Vol. 19(3). DOI: 10.1111/cmi.12664
168. Kielian T., Hickey W. F. Proinflammatory cytokine, chemokine, and cellular adhesion molecule expression during the acute phase of experimental brain abscess development. *Am J Pathol.* 2000. Vol. 157(2). P. 647–658. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64575-0
169. Neurologic manifestations of *E coli* infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults / K. Weissenborn et al. *Neurology.* 2012. Vol. 79(14). P. 1466–73.
170. *Klebsiella pneumoniae* meningitis: timing of antimicrobial therapy and prognosis / C. T. Fang et al. *QJM.* 2000. Vol. 93(1). P. 45-53. DOI: 10.1093/qjmed/93.1.45
171. The Antibacterial Activity of Lavender Essential Oil Alone and In Combination with Octenidine Dihydrochloride against MRSA Strains / P. Kwiatkowski et al. *Molecules.* 2019. Vol. 25(1). P. 95. DOI: 10.3390/molecules25010095
172. The antimicrobial activity of *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil against *Staphylococcus* species in a hospital environment / A. Gismondi et al. *Journal*

- of Herbal Medicine*. 2021. Vol. 26. P. 100426. DOI: 10.1016/j.hermed.2021.100426
173. Antibiofilm Potential of Lavandula Preparations against *Campylobacter jejuni* / D. Ramić et al. *Appl Environ Microbiol*. 2021. Vol. 87(19). P. e0109921. DOI: 10.1128/AEM.01099-21
 174. Using essential oils to overcome bacterial biofilm formation and their antimicrobial resistance / K. El-Tarabily et al. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021. Vol. 28(9). P. 5145-5156. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.033
 175. Chemical Composition and Evaluation of Biological Effects of Essential Oil and Aqueous Extract of *Lavandula Angustifolia* L. / C. Slimani. et al. *Not Sci Biol*. 2022. Vol. 14(1). P. 11172.
 176. Moon T., Wilkinson J. M., Cavanagh H. M. A. Antibacterial activity of essential oils, hydrosols and plant extracts from Australian grown *Lavandula* spp. *International Journal of Aromatherapy*. 2006 Vol. 16, Issue 1. P. 9-14. DOI: 10.1016/j.ijat.2006.01.007
 177. Zenão S., Aires A., Dias C., José Saavedra M., Fernandes. Antibacterial potential of *Urtica dioica* and *Lavandula angustifolia* extracts against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic foot ulcers. *Journal of Herbal Medicine*. 2017. Vol. 10. P. 53-58. DOI: 10.1016/j.hermed.2017.05.003
 178. Abdelhamid A. G., Yousef A. E. Combating Bacterial Biofilms: Current and Emerging Antibiofilm Strategies for Treating Persistent Infections. *Antibiotics*. 2023. Vol. 12(6). P. 1005. DOI: 10.3390/antibiotics12061005
 179. Drug delivery strategies for antibiofilm therapy / V. Choi et al. *Nat Rev Microbiol*. 2023. Vol. 21(9). P. 555–572. DOI: 10.1038/s41579-023-00905-2
 180. Mączka W., Duda-Madej A., Grabarczyk M Wińska K. Natural Compounds in the Battle against Microorganisms-Linalool. *Molecules*. 2022. Vol. 27(20). P. 6928. DOI: 10.3390/molecules27206928.
 181. Investigation of *Lavandula angustifolia* Mill. extracts as anti-*Escherichia coli* agents and microbial additives: are they an alternative to enrichment,

- decontaminating and deodorizing agents for organic soil improvers? / B. Z. Malcheva et al. *Soil Science Annual*. 2024. Vol. 75(1). P. 186455. DOI: 10.37501/soilsa/186455
182. Фармакологія : підруч. для студентів мед. та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів / І. С. Чекман та ін. Вінниця : Нова Книга, 2020. С. 410.
183. Лук'янчук Є. Гастроінтестинальна безпека при застосуванні НПЗП у клінічній практиці. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 1(83). С. 49-53.
184. A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats / H. Sadeghi et al. *European Journal of Pharmacology*. 2011. Vol. 667(1-3). P. 396-401. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.053
185. Gilligan J. P., Lovato S. J., Erion M. D., Jeng A. Y. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P *Inflammation*. 1994. Vol. 18(3). P. 285-92.
186. Amiodarone has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: An experimental study in rats with carrageenan-induced paw edema / Z. Halici et al. *European Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 566(1-3). P. 215-221. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.03.046
187. Screens for anti-inflammatory drugs / M. Di Rosa et al. *J. Pharm. Pharmacol.* 1971. Vol. 23(4). P. 297-8. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1971.tb08661.x.
188. A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats / M. T. Mansouri et al. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015. Vol. 47(3). P. 292-298. DOI: 10.4103/0253-7613.157127
189. Rzedkiewicz P., Gasinska E., Maslinski S., Bujalska-Zadrozny M. Antinociceptive properties of esculetin in non-inflammatory and inflammatory models of pain in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014.

Vol. 42(2). P. 213-219.

190. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C. R. Barth et al. *European Journal of Immunology*. 2016. Vol. 46(4). P. 964-970. DOI: 10.1002/eji.201545520
191. Anti-inflammatory effect and potential mechanism of betulinic acid on λ -carrageenan-induced paw edema in mice / Z. Ou et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 118. P. 109-347. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109347
192. Molecular basis of carrageenan-induced cytokines production in macrophages / A. H. Lopes et al. *Cell Commun Signal*. 2020. Vol. 18(1). P. 141. DOI: 10.1186/s12964-020-00621-x
193. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review / J. M Al-Khayri et al. *Molecules*. 2021. Vol. 27(9). P. 2901. DOI: 10.3390/molecules27092901
194. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation / C. Santangelo et al. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2007. Vol. 43(4). P. 394-405.
195. Read M. Flavonoids: Naturally occurring anti-inflammatory agents. *Am. J. Pathol*. 1995. Vol. 147. P. 235-237.
196. Krishna S., Chandrasekaran S., Dhanasekar D., Perumal A. GCMS analysis, antioxidant and antibacterial activities of ethanol extract of *Anisomeles malabarica* (L.) R.Br. ex. Sims leaves. *Asian J. Pharm. Pharmacol*. 2019. Vol. 5(1). P. 180-187. DOI:10.31024/ajpp.2019.5.1.26
197. Maleki S. J., Crespo J. F., Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*. 2019. Vol. 299. P. 125124. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125124
198. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review / P. Rathee et al. *Inflammation Allergy-Drug Targets*. 2009. Vol. 8(3). P. 229-235.
199. Molecular mechanisms of zymosan-induced inflammasome activation in macrophages / R. L. Silva et al. *Cell Signal*. 2024. Vol. 124. P. 111418. DOI:

10.1016/j.cellsig.2024.111418

200. Попов О. С., Шебеко С. К., Зупанець І. А., Шаламай А. С. Дослідження впливу препарату «Диклокор» на спонтанну больову реакцію в експерименті. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016;1(47):97– 101.
201. Masenga S. K., Kabwe L. S., Chakulya M., Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24(9). P. 7898. DOI: 10.3390/ijms24097898
202. Role of leukocytes in inflammation: Mechanisms and clinical significance / K. M. Schneider et al. *Journal of Immunology Research*. 2021. P. 8743652.
203. Diclofenac N-Derivatives as Therapeutic Agents with Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities / M. S. Guzman et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 22(10). P. 5067.
204. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity / R. O. Recknagel et al. *Pharmacology and Therapeutics*. 1989. Vol. 43 (1). P. 139-154.
205. Exploring Therapeutic Potential of Catalase: Strategies in Disease Prevention and Management / S. Anwar et al. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14(6). P. 697. DOI: 10.3390/biom14060697
206. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*. 2023. Vol. 13(9). P. 1291. DOI: 10.3390/biom13091291.
207. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or resolution. *Immunological Reviews*. 2021. Vol. 300(1). P. 210-227.
208. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2013. Vol. 13(3). P. 159-175.
209. Pharmacological, medicinal and toxicological properties of lavender essential oil: A review / G. F. E. Cardia et al. *Research, Society and Development*. 2021. Vol. 10, № 1. P. e23310514933. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.14933
210. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. S. K. Masenga, L. S. Kabwe, M. Chakulya, A. Kirabo. *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24 (9). P. 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>.
Фармакологія та лікарська токсикологія , Том 17, No 5/2023 ISSN 2227-

7943. Pharmacology and Drug Toxicology, 2023, 17 (5), 308–317

211. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медикобіологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки* : матеріали ІІІ наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-й річниці з дня народж. видатного фармаколога токсиколога, проф. Черкеса Олександра Ілліча, м. Харків, 10 груд. 2024 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. Харків : ХНМУ, 2024. С. 85-86.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. / O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka, N. Filimonova, S. Dzhoraieva, O. Mykhailenko, V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (*Skopus*). (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Гуріна В.О. – виготовлення експериментальних зразків; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження; Філімонова Н. І. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Джораєва С. К. – участь в обговоренні одержаних даних; Михайленко О. О. – виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні одержаних даних; Георгіянц В. А. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).
2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.151> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).
3. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Мечниковського Інституту*. 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801 (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

4. Богатирьова О. О., Набока О. І., Волкова А. В. Аналіз ринку товарів аптечного асортименту на основі сировини лаванди в Україні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2024. Т. 10, № 4. С. 72-80. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.337> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних; Волкова А. В. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

5. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*lavandula angustifolia* Mill.) Вісник фармації. 2025. № 1(109). С. 109-121. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.170> (Особистий внесок: Богатирьова О. О. – узагальнення даних наукових джерел, виконання експериментальних досліджень, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Набока О. І. – формулювання цілей та завдань дослідження, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних).

6. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Prospects for the creation of new medicines based on *Lavandula Angustifolia* /Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології: збірник публікацій І Міжнародної науково-практичної online конференції, присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 березня 2024 р.). – Х. : НФаУ, 2024. – С. 446-448.

7. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of antimicrobial activity of *Lavandula Angustifolia* extracts using in vitro conditions /Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: ІV науково-практична міжнародна дистанційна конференція (28 березня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 11-12.

8. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Filimonova N.I. Study of the influence of extracts of common Lavender (*Lavandula angustifolia*) on the ability to destroy biofilms and prevent the formation of biofilms of microbial cultures in vitro /*Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine: Materials of Scientific and Practical International Distance Conference* (22 March 2024, Kharkov). – Electron. data. – Kharkiv: National University of Pharmacy, 2024. – P. 13-14.

9. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Study of the acute toxicity profile of *Lavandula Angustifolia* extracts /*Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 255-256.

10. Bogatyrova O.O. Scientific supervisor: prof. Naboka O.I. Mechanism of microorganisms biofilm formation and their role in infection processes /*Народження, розвиток та становлення науки про ДНК: збірник матеріалів IV освітньо-просвітницького online-семінару, присвяченому 71-й річниці відкриття молекули ДНК* (м. Харків, 7 травня 2024 р.). – Харків : НФаУ, 2024. – С. 48-50.

11. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Koshova O.Yu. Study of acute toxicity of narrow-leaved lavender herb dry extracts following intraperitoneal administration in mice / *Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів / Pharmaceutical technologies, standardization and quality assurance of medicines* : матеріали I Internet-конф. з міжнар. участю (21 листоп. 2024 р., м. Харків) – Харків : НФаУ, 2024. – С. 9-10.

12. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Порівняльне вивчення антимікробної активності екстрактів лаванди вузьколистої відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах in vitro «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 22-23.

13. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах *in vitro* «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

14. Bogatyrova O. O., Naboka O. I. Determination of anti-exudative activity of original extracts of narrow-leaved lavender *lavandula angustifolia* in the zymosan edema model in rats / *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 14 листопада 2024 р. Х. : НФаУ, 2024, С. 38.

15. Naboka O.I., Bogatyrova O.O. Study on the safety of narrow-leaved lavender extracts in rats during long-term administration / *Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень* : збірник матеріалів I наук.-практ. конф., 03–04 грудня 2024 р., м. Вінниця, ВНМУ. – Вінниця : Твори, 2024. – С. 145-146.

16. Bogatyrova O.O., Naboka O.I., Kotvitska A.A., Volkova A.V. Analysis of the range of medicinal products containing lavender on the ukrainian market «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024. – С. 278.

17. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медикобіологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.)* / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

Апробація результатів дисертації

1. I Міжнародна науково-практична online конференція, присвячена 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (Харків, 2024 р., форма участі – доповідь, публікація тез).

2. IV науково-практична міжнародна дистанційна конференція «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин» (Харків, 2024 р., форма участі – доповідь, публікація тез).

3. Scientific and Practical International Distance Conference «Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine» (Kharkiv, 2024 р., форма участі – доповідь, публікація тез).

4. XXX міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез).

5. IV освітньо-просвітницький online-семінар, присвячений 71-й річниці відкриття молекули ДНК «Народження, розвиток та становлення науки про ДНК» (Харків, 2024 р., форма участі – доповідь, публікація тез).

6. I Internet-конференція з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» (Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез).

7. II науково-практична дистанційна конференція «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» (Харків, 2024 р., форма участі – доповідь, публікація тез).

8. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез).

9. I науково-практична конференція «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень» (Вінниця, 2024 р., форма участі – публікація тез).

10. XI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», (Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез).

11. III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, присвячена 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медикобіологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез).

Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи НФаУ
 проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА
 «16» грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: наукове та експериментальне обґрунтування застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, 61002 м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант Богатирьова Олена Олегівна, д.біол.н., проф. О.І. Набока.

3. Джерела інформації:

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. /O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka. N. Filimonova. S. Dzhoraieva. O. Mykhailenko. V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). Р. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (*Skopus*).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphi.24.151>.

3. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801.

4. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах in vitro «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення»: матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

5. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.*

4. Впроваджено: у науковий процес Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ (протокол №2 від 12.12.24 р.).

Заступник директора Навчально-наукового інституту
 прикладної фармації НФаУ

Тетяна ЮДКЕВИЧ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«18» грудня 2024 р.



АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: наукове та експериментальне обґрунтування застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, 61002 м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант Богатирьова Олена Олегівна, д.біол.н., проф. О.І. Набока.

3. Джерела інформації:

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. /O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka, N. Filimonova, S. Dzhoraieva. O. Mvkhailenko. V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). Р. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (Scopus).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphi.24.151>.

3. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801.

4. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах in vitro «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення»: матеріали ІІ Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

5. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали ІІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога, токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.)* / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

4. Впроваджено: у науковий процес кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (*протокол №5 від 27.11.24р.*)

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії НФаУ

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Донецького національного
медичного університету
д. мед. н., проф. Чернишова О. Є.

«03» лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: наукове і експериментальне обґрунтування застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, 61002 м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант Богатирьова Олена Олегівна, д.біол.н., проф. О.І. Набока.

3. Джерела інформації:

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. /O. Bogatyrova, V. Hurina. O. Naboka. N. Filimonova. S. Dzhoraieva. O. Mykhailenko. V. Georgiyants *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (Skopus).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphi.24.151>.

3. Bogatirova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801.

4. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах in vitro «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення»: матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

5. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча*: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

4. Впроваджено: у науковий процес кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та БПР фармацевтів Донецького національного медичного університету.

Завідувач кафедри медико-фармацевтичних
дисциплін та БПР фармацевтів
Донецького національного медичного університету,
д. фарм. наук, професор



Віктор ХОМЕНКО



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: наукове та експериментальне обґрунтування застосування сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої в сучасній медицині у складі протизапальної терапії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, 61002 м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант Богатирьова Олена Олегівна, д.біол.н., проф. О.І. Набока.

3. Джерела інформації:

1. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. /O. Bogatyrova, V. Hurina, O. Naboka, N. Filimonova, S. Dzhoraieva, O. Mykhailenko, V. Georgiyants ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236> (Skopus).

2. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих Вісник фармації. 2024. № 2(108). С. 77-84. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.151>.

3. Bogatyrova O., Naboka O.I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 4. С. 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801.

4. Богатирьова О.О., Набока О.І., Філімонова Н.І., Джораєва С.К. Дослідження впливу екстрактів лаванди вузьколистої на здатність руйнувати біоплівки мікроорганізмів або протидіяти їх утворенню в умовах *in vitro* «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення» : матеріали II Науково-практичної дистанційної конференції, 22 листопада 2024 року, Харків (м. Харків, 22 листопада 2024 р., м. Харків) / – Х. : НФаУ, 2024. – С. 62-63.

5. Bogatyrova O.O., Naboka O.I. Histomorphological study of the liver state of rats with experimental carbon tetrachloride hepatitis and treatment with narrow-leaved lavender extracts / *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-й річниці з дня народження видатного фармаколога токсиколога, професора Черкеса Олександра Ілліча: ХНМУ, Харків, 10 грудня 2024 р.)* / Міністерство охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. унт. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 85-86.

4. Впроваджено: у освітній процес кафедри фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії. Протокол № 7 від 11 лютого 2025 року.

Завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії, доктор філософії, доцент

Оксана КУХНЮК