

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет  
Кафедра загальної хімії

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри \_\_\_\_\_**  
**Григорій Загречук**  
**«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.**

УДК 615.322.07:615.015.3:615.099:582.661

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

**«Вивчення гострої токсичності та умовно-  
терапевтичної дози густого екстракту із трави ліхнісу  
корончатого (*Lychnis coronaria* L.)»**

Виконала здобувачка вищої освіти V курсу  
заочної форми навчання  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
\_\_\_\_\_ Мар'яна Квасюк

Науковий керівник:  
канд. біол. наук, доц. \_\_\_\_\_ Наталія Гарліцька

**ТЕРНОПІЛЬ 2024**

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ .....	7
1.1 Механізм розвитку медикаментозного ураження печінки.....	7
1.2 Використання гепатопротекторних препаратів рослинного походження при захворюваннях печінки різного генезу.....	11
1.3 Хімічний склад ліхнісу корончатого та його застосування в традиційній та доказовій медицині.....	16
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	19
2.1 Матеріали дослідження.....	19
2.2 Методи дослідження.....	21
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ, УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІЗ ТРАВИ ЛІХНІСУ КОРОНЧАТОГО ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ЙОГО УМОВНО-ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ.....	26
3.1 Вивчення гострої токсичності густого екстракту із трави ліхнісу корончатого .....	26
3.2 Підбір умовно-терапевтичної дози густого екстракту із трави ліхнісу корончатого.....	30
3.3 Дослідження ульцерогенної дії густого екстракту із трави ліхнісу корончатого.....	38
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АОС – антиоксидантна система

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АФО – активні форми Оксигену

ГЕТЛК – густий екстракт з трави ліхнісу корончатого

ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації

КАТ – каталазна активність

ЛФ – лужна фосфатаза

МУП – медикаментозне ураження печінки

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ТБК-АП – ТБК-активні продукти

ЦП – церулоплазмін

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В останні роки відбулося зростання наукового інтересу до рослинних лікарських засобів. Оскільки, фітотерапія є досить безпечною при тривалому лікуванні захворювань, а різноманіття хімічного складу охоплює широкий спектр фармакологічних властивостей, що зумовлює поліфункціональне використання лікарської рослинної сировини [2, 61].

Встановлено, що серед загальної кількості лікарських призначень засоби рослинного походження в різних країнах становлять від 20 % до 60 % [3, 63]. Відомо, що 80 % населення світу надають перевагу лікарським препаратам, які містять сполуки рослинного походження [37].

Міжнародний союз охорони природи припустив, що приблизно від 50 000 до 80 000 квіткових рослин використовуються в медичних цілях [31]. В Україні понад 50 % лікарських препаратів виробляється із рослинної сировини. Потенційні можливості фітотерапії величезні, оскільки майже кожній рослині із 1,5 тис. відомих видів притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей [2, 5, 7].

Перспективною сировиною для пошуку нових високоефективних і малотоксичних препаратів рослинного походження є ліхніс корончатий (*Lychnis coronaria* L.). Науковцями встановлено, що ліхніс корончатий містить велику кількість біологічно-активних речовин, які проявляють антиоксидантну, протизапальну, гепатопротекторну та анаболічну дію [17, 26, 56]. У зв'язку з цим, актуальним є вивчення безпечності густого екстракту із трави ліхнісу корончатого та встановлення його умовно-терапевтичної дози, як перспективної рослинної субстанції для створення нових лікарських препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Кваліфікаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр медичної біохімії, загальної хімії, загальної гігієни та екології, фармації факультету післядипломної освіти, клініко-лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Особливості метаболічних процесів за дії

екзогенних токсикантів та в умовах патології» (№ державної реєстрації 0123U100060), в якій автор є співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було вивчення гострої токсичності, ульцерогенної дії густого екстракту із трави ліхнісу корончатого та встановлення його умовно-терапевтичної дози на моделі гострого токсичного гепатиту в тварин.

Для досягнення поставленої мети було сформовано такі **завдання**:

1. Проаналізувати та систематизувати дані джерел літератури щодо проблеми створення рослинних лікарських засобів із гепатопротекторною активністю.

2. Вивчити гостру токсичність густого екстракту із трави ліхнісу корончатого.

3. Встановити ефективну дозу густого екстракту на моделі гострого токсичного гепатиту.

4. Дослідити вплив густого екстракту на слизову оболонку шлунку.

*Об'єкт дослідження* – густий екстракт із трави ліхнісу корончатого.

*Предмет дослідження* – вивчення гострої токсичності, ульцерогенної дії та умовно-терапевтичної дози густого екстракту із трави ліхнісу корончатого.

*Методи дослідження.* У процесі виконання експериментального дослідження кваліфікаційної роботи використані токсикологічні, біохімічні та статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше доведено, що густий екстракт із трави ліхнісу корончатого не проявляє токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у дозі 5000 мг/кг маси тіла тварин і належить до V класу токсичності – відносно нешкідливі речовини. Запропоновано мінімально діючу дозу густого екстракту із трави ліхнісу корончатого – 100 мг/кг маси тіла тварин в умовах змодельованого гострого токсичного гепатиту. Встановлено, що досліджуваний екстракт не проявляє ульцерогенних властивостей у запропонованій умовно-терапевтичній дозі.

**Практичне значення одержаних результатів.** Доведено, що густий

екстракт із трави ліхнісу корончатого не проявляє токсичної та ульцерогенної дії в організмі. Отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати дози (100 мг/кг, 150 мг/кг і 200 мг/кг) густого екстракту із трави ліхнісу корончатого для подальшого вивчення його фармакологічних властивостей, як перспективної рослинної субстанції.

**Апробація результатів роботи.** Результати кваліфікаційної роботи викладені та обговорені на XXVIII Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року).

**Публікації.** За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано 2 наукові праці, із яких 1 стаття у закордонному журналі «Danish scientific journal» і 1 тези доповідей у матеріалах конгресу.

**Обсяг і структура роботи.** Кваліфікаційна робота викладена на 50 сторінках машинописного тексту, містить 5 таблиць і 7 рисунків. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу результатів експериментального дослідження, висновків та списку використаних джерел (78 посилань).

## РОЗДІЛ 1

### ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИННИХ ЗАСОБІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ

#### 1.1 Механізм розвитку медикаментозного ураження печінки

Враховуючи значення печінки в метаболізмі хімічних речовин, можна стверджувати, що не існує лікарських засобів, які б не викликали її пошкодження. Безперервно зростаючий потік відомостей про гепатотоксичну їх дію свідчить те, що медикаментозні ураження печінки – одна з найважливіших проблем гепатології [13, 25, 31, 54].

Згідно літературних джерел [13, 40, 60], медикаментозне ураження печінки (МУП) – це клінічний синдром, спричинений гепатотоксичною дією лікарського засобу, фітопрепарату або дієтичної добавки, у результаті чого виникає ушкодження печінки і підвищення її біохімічних показників (АлАТ, лужна фосфатаза, білірубін) [54, 57].

В Україні МУП становлять 50 % у загальній структурі гострої жовтяниці, вони є основною причиною гострої печінкової недостатності, і саме через них найчастіше відбувається вилучення препаратів з обігу [10, 13]. У США приблизно 2000 випадків гострої печінкової недостатності реєструється щорічно, із них понад 50 % припадає на медикаменти (39 % – ацетамінофен, 13 % – реакції ідіосинкразії в результаті дії інших ліків) [30, 53]. У світі, зокрема Швеції, Іспанії, Ірландії, Франції, створено реєстри для фіксування випадків МУП [27, 28, 35].

З літературних даних відомо [28, 40], що МУП пов'язане з використанням протитуберкульозних, антибактеріальних препаратів, аналгетиків, гормональних, цитостатичних, гіпотензивних, антиаритмічних засобів. У Великобританії встановлено, що найбільш частими лікарськими засобами, які спричиняють МУП, є антибактеріальні препарати (флуклоксацилін, еритроміцин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота, диклофенак натрію) і протиепілептичні засоби [42].

Варто зазначити, що пошкодження печінки викликають не лише штучно синтезовані препарати, але і засоби рослинного походження. Гепатотоксичності властивості проявляють препарати самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys*), м'яти болотної (*Hedeoma pulegioides*), чистотілу (*Chelidonium*), кава-кава (*Piper methysticum*), клопогону гронovidного (*Actaea racemosa*). Доведеною є гепатотоксичність листя креозотового куща (*Larrea tridentata*), сени (*Cassia angustifolia*), водно-спиртових екстрактів зеленого чаю і Herbalife [10, 71].

За механізмом фармакологічного впливу МУП класифікують на два види [31, 32]:

- 1) внутрішній, індукований прямим токсичним впливом лікарського препарату на тканину печінки;
- 2) ідіосинкратичний, не пов'язаний з дозою препарату та належить до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта.

Як внутрішній, так і ідіосинкратичний МУП включають певний рівень прямого лікарського стресу або пошкодження клітин печінки через три основні механізми: мітохондріальна дисфункція, окислювальний стрес і зміни в гомеостазі жовчних кислот [13, 31].

Радою міжнародних організацій медичних наук виділені три типи ідіосинкратичних МУП [28]: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний [31]. Для гепатоцелюлярного типу МУП характерне підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у 2 рази порівняно з нормою, активність лужної фосфатази (ЛФ) є у межах норми та коефіцієнт R (співвідношення рівнів АлАТ і ЛФ)  $\geq 5$ . За умов, що активність АлАТ знаходиться в межах норми, а активність лужної фосфатази зросла у 2 рази при індексі  $R \leq 2$ , діагностують холестатичний тип МУП. Змішаний тип МУП характеризується підвищенням активності АлАТ та ЛФ більш, ніж у 2 рази та індексом  $R = 2-5$ .

Ступінь печінкової екскреції медикаментів залежить від печінкового кровотоку і активності метаболітів лікарських ензимів. У печінкових синусоїдах білки пов'язані ферментами як полярні компоненти, дифундують до



ендотеліальних ретикулумів і через простір Діссе надходять у гепатоцити [25, 60]. Деякі водорозчинні молекули повертаються до синусоїдів, інші проникають в біліарні каналці. Токсичний лікарський засіб блокує транспорт жовчних кислот, пошкоджує клітини жовчних проток і гепатоцитів, викликаючи легкий холестаза. Акумуляція жовчних кислот підсилює шкідливу дію за рахунок виникнення змішаної реакції, що включає холестаза і цитоліз.

Основне місце метаболізму ліків знаходиться в гладкому ендоплазматичному ретикулумі гепатоцита і зазвичай відбувається поетапно. Реактивні метаболіти лікарських засобів інактивуються шляхами I-III фази детоксикації печінки. У I фазі змінюється вихідна структура препарату, до гідроксильної групи приєднується атом кисню. Реакції I фази включають окиснення, відновлення або гідроліз і введення реакційноздатних або полярних груп у сполуку – процес, який каталізується ферментами цитохрому P450 [68]. Цитохром P450 – це надродина залізопорфіринових білків, які є ключовими факторами, що беруть участь у реакціях окиснення та відновлення ліків. Через P450 ліки метаболізуються та можуть утворювати іони, вільні радикали кисню та інші активні речовини [78].

Модифіковані сполуки, що утворилися в реакціях I фази, кон'югуються у гідрофільні речовини в II фазі. Реакції II фази (глюкуронізація, ацетилювання, сульфатування, кон'югація глутатіону тощо) каталізуються ферментами трансферазами [78] і утворені детоксикаційні продукти виводяться з клітин за допомогою транспортерів білка [49]. Однак, якщо кількість токсинів перевищує детоксикаційну функцію печінки, реактивні метаболіти лікарських засобів впливають на функцію клітин, що призводить до пошкодження гепатоцитів, зрештою викликаючи апоптоз або некротичну загибель клітин.

Ряд авторів [25, 34, 60] виділяють також III фазу – виведення метаболітів з жовчю і сечею. Пригнічення експорту жовчних солей може посилити гепатотоксичність не лише через холестаза, але і через затримку жовчних кислот, що спричиняє стрес мітохондріального та ендоплазматичного ретикулуму. Це призводить до пошкодження або сенсibiliзації гепатоцитів.

Згідно літературних джерел [75, 76], виділяють чотири основні механізми патологічної дії лікарських засобів на печінку:

- пряма токсична дія на гепатоцити;
- токсична дія метаболітів лікарських засобів;
- імуноалергічне ураження печінки.

Найбільш часто досліджуваним препаратом, який викликає пряму токсичну дію на структуру печінки є ацетамінофен [50, 76]. Після всмоктування ацетамінофену, речовина метаболізується за допомогою реакцій I фази (сульфатування або глюкуронізація), а потім виводиться із сечею. Токсичність ацетамінофену спричинена надлишковим утворенням проміжного продукту N-ацетил-п-бензохіноніміну [50, 57, 76], в результаті метаболізму цитохрому P450. За нормальних умов N-ацетил-п-бензохінонімін детоксикується шляхом швидкої кон'югації з печінковим глутатіоном і виводиться з жовчю. Однак, при передозуванні ацетамінофеном, накопичується N-ацетил-п-бензохінонімін, що призводить до зниження рівня мітохондріального глутатіону [75]. Взаємодія надлишку N-ацетил-п-бензохіноніміну з сульфгідрильними групами білків в мітохондріях і утворення білкових аддуктів сприяє розвитку печінкової токсичності [58], що призводить до окислювального стресу та мітохондріальної дисфункції [50]. Варто зазначати, що не лише ацетамінофен чинить прямий (внутрішній) токсичний вплив на тканину печінки. Бромфенак, циклофосфамід і метотрексат також є прикладами препаратів, що індукують дозозалежну гепатотоксичність [54].

Ферменти та транспортери метаболізму лікарських засобів, зокрема ферменти цитохрому P450 [78], перетворюють ліки на метаболіти шляхом біоактивації [57]. Продукти метаболізму можуть бути хімічно реактивними і викликати окиснювальний стрес, виснаження клітинних антиоксидантів та мітохондріальну дисфункцію [40, 69]. Це призводить до підвищення рівня активних форм Оксигену (АФО) [69], накопиченню токсичних метаболітів і загибелі клітин [49]. Молекулярні структури, що вивільняються при

пошкодженні гепатоцитів, ініціюють подальший розвиток запальних процесів у печінці.

Аналіз літературних джерел показав, що механізм розвитку медикаментозного ураження печінки виникає внаслідок реактивного утворення токсичних метаболітів, ковалентного зв'язування клітинних компонентів з лікарським засобом, утворення АФО в клітинах та пошкодження клітинних мітохондрій.

## 1.2 Використання гепатопротекторних препаратів рослинного походження при захворюваннях печінки різного генезу

За даними ВОЗ, у світі нараховується більше 2 млрд. людей із захворюваннями печінки, що в 100 раз перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [9]. Патогенетична фармакотерапія та профілактика уражень печінки повинні базуватися на прийомі препаратів із механізмом дії, що спрямована на усунення однієї або кількох ланок патогенезу МУП. Для кращого захисту печінки від токсикантів різного генезу необхідно застосовувати такі гепатотропні засоби, які б діяли за кількома патогенетичними напрямками та максимально коригували ушкодження печінки [14].

Сьогодні значна увага дослідників приділяється використанню лікарських засобів саме рослинного походження при лікуванні та реабілітації хворих з хронічною патологією печінки. Лікарські рослини набули важливого значення в системі охорони здоров'я в усьому світі завдяки своїм ефективним терапевтичним властивостям [48]. Встановлено, що 80 % населення світу надають перевагу лікам, які містять сполуки рослинного походження [37].

Гепатопротектори – лікарські препарати, які підвищують стійкість печінки до впливу патологічних факторів та відновлюють її функції при різних пошкодженнях [31, 37, 48]. Вони проявляють мембраностабілізуючий, антиоксидантний, регенеративний, детоксикаційний, жовчогінний і протизапальний вплив для захисту гепатоцитів від пошкодження [37, 62]. Гепатопротекторний ефект можуть проявляти різні лікарські засоби, які здатні

покращувати метаболічні процеси в організмі, блокувати перекисне окиснення ліпідів, мати антигіпоксичну активність, стабілізувати й відновлювати структуру клітинних і субклітинних мембран, захищати мітохондріальні й мікросомальні ферменти від ураження [31, 47].

Гепатопротекторна дія рослинних препаратів зумовлена наявністю різноманітних хімічних компонентів. Згідно з останніми дослідженнями, флавоноїди, полісахариди, лігнани, алкалоїди, терпени та інші компоненти проявляють гепатопротекторну активність і позитивний ефект на МУП [47]. Їхні механізми дії в основному полягають у пригніченні перекисного окиснення ліпідів, сприянні відновленню клітинної мембрани печінки, усуненні вільних радикалів Оксигену, пригніченні мітохондріальної дисфункції та секреції факторів запалення.

Дегтяревою І. І. та співавторами із доповненням Хом'як Н. В. розроблена класифікація гепатопротекторів рослинного походження (табл.1.1) [1].

Таблиця 1.1 – Класифікація гепатопротекторних препаратів рослинного походження

<b>Препарати біофлаваноїдної структури</b>		
	<b>Багатокомпонентні</b>	<b>Комбіновані</b>
<i>Препарати на основі розторопші плямистої</i>	Гепарсил, дарсил, легалон, левасил, карсил, силібор, симепар, силімарол, плоди розторопші тощо	Гепабене (екстракти розторопші плямистої і дим'янки), гепатофальк планта (екстракти розторопші, чистотілу, куркуми (шафрана)), екстракти розторопші з прополісом тощо
<i>Препарати артишоку</i>	Артишок, артіхол, хофітол, холівер, рафахолін, цинарікс	
<i>Інші комплексні засоби</i>	Лів-52, ліва, лівомін, збір «Детоксифіт», краплі «Світанок»	
<b>Препарати есенціальних фосфоліпідів</b>		
<i>Препарати рослинного походження</i>	Есенціале Н, есенціале форте Н, есел форте, ліволін форте, бренціале	

На сьогодні найбільш вживаними гепатопротекторами рослинного походження є препарати розторопші плямистої (силімарин (silymarin)), препарати екстракту артишоку посівного (*Cynara scolymus*), комбіновані препарати (гепабене, виробництва «Merckle GmbH»/«Ratiopharm International GmbH», Німеччина; левасил, виробництва «Merpha Ltd», Швейцарія; холівер, виробництва «Hau Giang Pharmaceutical Joint-Stock CompanyMG Pharm», В'єтнам та ін.) [9, 14].

При вивченні хімічного складу розторопші плямистої, виявлено значну кількість біофлавоноїдів, що зумовило широке застосування препаратів даної рослини в гепатології [1, 66]. Зокрема, силібор, легалон, карсил тощо. Силімарин є екстрактом *Silybum marianum*, або розторопші плямистої, і складається з семи флавоноглігнанів (силібінін, ізосилібінін, силікрістин, ізосиліхрестин і силідіанін) і флавоноїдів (таксіфоліну) [51, 65].

F. Wei та співавтори [71] досліджували ефективність силімарину та його терапевтичні властивості при поєднанні з противірусними препаратами (ламівудином та інтерфероном) у лікуванні хронічного гепатиту. Встановлено, подібну ефективність силімарину та противірусних засобів у нормалізації активності амінотрансфераз. Науковцями проведено експериментальне дослідження на мишах, яким вводили силімарин у дозі 200 мг/кг [65]. Згідно результатів дослідження, силімарин запобігає підвищенню АлАТ, нормалізує процеси ПОЛ, знижує вміст відновленого глутатіону у сироватці крові, нейтралізує вільні радикали та знижує окислювальний стрес в організмі досліджуваних тварин, що зумовлений введенням етанолу в дозі 5 г/кг.

Із літературних джерел відомо [9, 23], що під дією легалону нормалізується обмін речовин мембрани, стабілізуються мембранні структури гепатоцитів, зменшується проникність мембран лізосом. Встановлено, що у хворих з гострим вірусним гепатитом лікування легалоном призводить до поліпшення загального стану: зникнення в'ялості, болю в животі та суглобах та часткової нормалізації біохімічних показників [23]. Ряд авторів [9, 23] вказують на доцільність застосування препарату «Легалон» при цирозі печінки.

Гепатозахисний ефект силібору встановлено в дослідженнях, що проведені на різних видах тварин з експериментальним гепатитом та на моделі механічної жовтяниці [9, 14, 23]. Під впливом препарату «Силібор» зменшуються деструктивні зміни в печінці, знижується активність трансаміназ в сироватці крові, нормалізується пігментний, білковий та ліпідний обміни. В терапії хронічних гепатитів силібор не поступається за активністю легалону [9, 14].

При лікуванні уражень печінки різної етіології часто використовують комплексні засоби рослинного походження. Одним із таких препаратів є «Афосил», який містить у своєму складі сухий екстракт листя артишоку, комплекс силібін-фосфатидилхолін, вітамін Е та екстракт чорного перцю [15]. Афосил забезпечує комплексну гепатопротекцію: запобігає пошкодженню мембран гепатоцитів, пригнічує вільнорадикальні реакції і ПОЛ ферментних систем клітинних мембран, знижує імунопатологічні і запальні процеси в організмі. Багатофункціональність дії біологічно активних компонентів препарату «Афосил» дає можливість регулювати функції органів шлунково-кишкового тракту [15, 59].

До препаратів есенціальних фосфоліпідів рослинного походження належить есенціале форте Н. Даний препарат впливає на ліпідний обмін речовин, має мембраностабілізуючу, гепатопротекторну і антиоксидантну активність, поліпшує метаболічні процеси в гепатоцитах, сприяє виведенню холестерину з організму [4, 46]. Згідно літературних джерел [4] відомо, що при хронічних захворюваннях печінки алкогольної етіології (цироз печінки, хронічний гепатит, жировий гепатоз) терапевтичний ефект есенціале форте Н настає після 2-6 місяців лікування. В експериментах на щурах показано, що есенціальні фосфоліпіди ефективні у блокуванні експресії профіброгенного гену TGF- $\beta$ 1 та синтезу мРНК проколагену альфа-1, що призводить до зменшення накопичення колагену 1-го типу у гепатоцитах та інгібування розвитку фіброзу печінки [72].

Згідно літературних джерел [45], препарат під назвою «Лівіна» ефективний проти дисфункції печінки. Це підтверджено в клінічному дослідженні на пацієнтах, які вживали протитуберкульозні препаратами. За дослідженнями S. Dawley та співавторів [62] показано, що введення щуром препарату «Гепато-плюс» у дозах 50 мг/кг і 100 мг/кг протягом 30-ти днів проявив гепатопротекторний захист від окисного пошкодження печінки шляхом підвищення антиоксидантного захисту і відновив активність ензимів печінки у сироватці крові. Однак, дослідники стверджують, що гепатопротекторний ефект препарату є дозозалежним [62].

У країнах Азії при лікуванні гепатитів часто використовують препарат «Катерген» [14]. За хімічною будовою катерген є синтетичним аналогом біофлавоноїду – одного з видів індійської акації та близький за будовою до натуральних алкалоїдів чаю (катехинів). Даний препарат проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу та жовчогінну активність. При експериментальному вивченні препарату «Катерген» встановлено, що він виявляє профілактичну та лікувальну дію при різних моделях ураження печінки: жировій дистрофії, алкогольному гепатиті, частковій резекції печінки [14]. Китайські дослідники при МУП із переходом у тяжку форму гепатоцелюлярного або змішаного типу використовують засоби на основі лимонника китайського [24].

Наведені результати огляду літератури про використання гепатопротекторних препаратів рослинного походження свідчать про переваг: не викликають серйозних побічних ефектів, знижують з можливість інтоксикації, не викликають звикання, мають мінімальну кількість протипоказань, є недорого вартісними. Саме тому при розробці лікарського засобу актуальним є розробка нових препаратів, що мають гепатопротекторну дію на основі природних субстанцій.

1.3 Хімічний склад ліхнісу корончатого та його застосування в традиційній та доказовій медицині

Ліхніс корончатий (*Lychnis coronaria* L.) – це багаторічна трав'яниста рослина, що належить до родини Гвоздикові (Caryophyllaceae). Родом ліхніс з Європи, Азії та Північної Америки [18, 19]. Ліхніс корончастий є популярною садовою рослиною в Україні, оскільки він невибагливий у догляді та має яскраве, тривале цвітіння. Даний різновид ліхнісу має висоту від 30 до 60 см, кущ пишний, добре гілкується. Листя середніх розмірів, овальної форми, сріблясто-зеленого забарвлення. Квітки ліхнісу корончатого великі, до 5 см у діаметрі, зібрані в суцвіття.



Рисунок 1.1 – Зовнішній вигляд ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* L.)

Поліщук Ю. М. та Бурда Н. Є. [17] вивчали біологічно активні речовини у сироватці ліхнісу корончатого. Встановлено, що найбільший вміст флавоноїдів спостерігався у квітках (1,63 %) та у листі (1,48 %) досліджуваної рослини. Найбільший кількісний вміст становить стигмастерол (54,22 мг/кг) і  $\beta$ -ситостерол (37,24 мг/кг) у траві ліхнісу корончатого серед 13-ти сполук. У незначній кількості містився тритерпеноїд коронозид В (3,56 мг/кг). Відомо, що флавоноїди мають широкий спектр біологічної активності та проявляють антиоксидантну, жовчогінну, спазмолітичну, діуретичну, гіпоглікемічну, седативну, естрогенну дії на організм людини [17].



При дослідженні листя ліхнісу корончатого встановлено наявність 12-ть стероїдів та тритерпеноїдів, серед яких найбільший вміст становить стигмаст-5-ен-3-он (33,78 мг/кг) та  $\beta$ -ситостерол (30,52 мг/кг) [17]. У квітках досліджуваної рослини переважали  $\beta$ -ситостерол (70,73 мг/кг),  $\beta$ -амірин (58,41 мг/кг) та стигмастерол (22,63 мг/кг) серед ідентифікованих шести стероїдів та тритерпеноїдів. У стеблах ліхнісу корончатого ідентифіковано найменше стероїдів та тритерпеноїдів [17]. Наявність хімічних сполук стероїдної будови можуть обумовлювати протизапальні властивості ліхнісу корончатого.

Науковці ідентифікували леткі сполуки у сировині ліхнісу корончатого, зокрема  $\beta$ -оцимен (32,23 мг/кг) та  $\beta$ -каріофілен (22,46 мг/кг) переважали у траві;  $\alpha$ -пінен (13,70 мг/кг), лимонен (11,64 мг/кг) та  $\beta$ -оцимен (10,11 мг/кг) – у листі;  $\beta$ -оцимену (49,87 мг/кг) та  $\beta$ -каріофілену (23,51 мг/кг) – у квітках;  $\beta$ -каріофілен (18,58 мг/кг) і  $\alpha$ -феландрен (12,92 мг/кг) – у стеблах [17].

Аналізуючи експериментальні дані вивчення амінокислотного складу сировини ліхнісу корончатого виявлено 18-ть амінокислот у різних видах сировини (квітки, стебла, листя) рослини [19, 26]. Найбільший вміст загальної кількості амінокислот виявлено у квітках (9,87 %), серед яких переважали аспарагінова ( $1,28 \pm 0,05$  %) та глютамінова ( $1,77 \pm 0,06$  %) кислоти. Українськими науковцями виявлено 19-ть мінеральних елементів у досліджуваних видах сировини (трава, листя, квітки, стебла, корені та насіння) ліхнісу корончатого, серед яких переважали калій, кальцій, магній, фосфор та силіцій [18].

При дослідженні різних видів сировини ліхнісу корончатого встановлено наявність яблучної, лимонної та винної кислот. У листі, стеблах та траві цієї рослини виявлено вміст аскорбінової та бензойної кислот [20]. У сировині ліхнісу корончатого ідентифіковано хлорогенову, неохлорогенову, кофейну та ферулову кислоти [21].

Ganai S. A. та співавтори [41] ідентифікували дві нові молекули панаксинол (поліацетиленовий спирт) і норхарман (9H-піридо [3, 4-B] індол) у екстракті ліхнісу корончатого та оцінили спорідненість зв'язування цих молекул з використанням людського ферменту циклооксигенази як мішені.

Встановлено, що норхарман виявив сильніше зв'язування з циклооксигеназою порівняно з панаксинолом [41].

Ліхніс корончатий широко використовується для лікування різного роду захворювань у країнах світу. Зокрема, в Італії цією рослиною лікують мігрені та спазми кишечника [18, 19]. У Великобританії та Ірландії мазь з трави ліхнісу корончатого використовують як антидот при укусах змій. У традиційній румунській медицині екстракти з надземної частини ліхнісу корончатого використовуються для обробки ран [17, 26].

За даними літературних джерел [18, 26, 56], ліхніс корончатий проявляє протимікробну, антиоксидантну, протизапальну, гепатопротекторну, протидіабетичну, антигемораргічну, нейропротекторну, анаболічну активність. Водні та етанольні витяжки із надземної частини ліхнісу корончатого застосовуються при лікуванні авітамінозу, діареї, прокази, геморою, захворювань легень і печінки [17, 19, 20]. Гарячий водний екстракт з надземних частин рослини використовується для лікування геморою [26]. Ganai S. A. та ряд авторів [41] стверджують, що екстракт ліхнісу корончатого проявляє нейтралізуючу дію вільних радикалів, заспокійливу дію на запалення та протипухлинну дію в залежності від його концентрації.

Аналізуючи літературні джерела, можна виділити основні фармакологічні активності ліхнісу корончатого, зокрема протизапальну, гепатопротекторну, антиоксидантну, нейропротекторну та анаболічну. Це робить його перспективним і актуальним засобом для проведення фармакологічних досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 72-ох білих беспородних щурах-самцях масою тіла  $180-200 \pm 20$  г, які утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Матеріалом для проведення фармакологічних досліджень слугував густий екстракт із трави ліхнісу корончатого (ГЕТЛК), який виготовлений та наданий для досліджень кафедрою фармакогнозії та нутриціології Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Кисличенко Вікторії Сергіївни. Фітохімічні та технологічні дослідження ГЕТЛК проведені під керівництвом проф. Журавель Ірини Олександрівни. Стандартизацію даного густого екстракту описано у дисертаційній роботі Поліщук Юлії Миколаївни «Фармакогностичне дослідження ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* (L.) Murray ex Desr.)» та розроблено проект методики контролю якості (МКЯ) «Ліхнісу корончатого трава».

ГЕТЛК одержували у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5, як екстрагент використовували 70 % етанол, настоювання проводили протягом 7 діб. Після цього екстракт концентрували до густої консистенції [18, 19].

Експериментальне дослідження з визначення гострої токсичності ГЕТЛК вивчали на білих щурах обох статей за умов одноразового внутрішньошлункового введення [8]. ГЕТЛК водили у дозі 5000 мг/кг, що є максимальною дозою четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини). Розчин готували шляхом розведення 1 г екстракту в 5 мл води, який отримувала одна тварина. Після двох тижнів спостереження, тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом на 3-ту, 7-му та 14-ту доби, проводили макроскопічний огляд і розрахунок масових коефіцієнтів внутрішніх органів (печінки, серця, легень, нирок і селезінки).

Встановлення умовно-терапевтичної дози ГЕТЛК проводили на моделі

гострого токсичного гепатиту, який викликаний дією ацетамінофену. Токсикант вводили інтрагастрально у дозі 1250 мг/кг 1-ин раз на добу протягом 2-ох діб у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю. ГЕТЛК вводили інтрагастрально за 1-у годину до і через 2-і години після введення ацетамінофену в дозі 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварини.

Дослідні тварини були розподілені на 6-ть груп (по шість тварин у кожній): 1-а – тварини інтактного контролю; 2-а – тварини, уражені ацетамінофеном; 3-я – тварини, уражені ацетамінофеном після застосування ГЕТЛК в дозі 50 мг/кг маси тіла; 4-а – тварини, уражені ацетамінофеном після застосування ГЕТЛК в дозі 100 мг/кг маси тіла; 5-а – тварини, уражені ацетамінофеном після застосування ГЕТЛК в дозі 150 мг/кг маси тіла; 6-а – тварини, уражені ацетамінофеном після застосування ГЕТЛК в дозі 200 мг/кг маси тіла.

Евтаназію щурів проводили під тіопенталовим наркозом на 3-ту добу експерименту з дотриманням усіх правил Конвенції із захисту хребетних тварин. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Кров забирали із серця тварин, яку центрифугували при 3000 об/хв протягом 30 хв. Отриману сироватку крові (надосадову рідину) використовували для проведення досліджень. Відібрану печінку (250 мг), використовували для отримання гомогенату за допомогою магнітного гомогенізатора Silent Crusher S після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину.

Коригуючий вплив ГЕТЛК на метаболічні порушення в організмі тварин оцінювали за розвитком процесів ліпопероксидації, станом антиоксидантної системи та станом мембранодеструктивних процесів.

Вивчення впливу ГЕТЛК на стан слизової оболонки шлунку проводили за методом Андрєєвої Н. І. і Шарової С. Д. [22]. Досліджуваний екстракт вводили щурам одноразово внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг, після 48-ми годин позбавлення їжі, без обмеження прийому води. Через три години після введення ГЕТЛК, тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим

наркозом та проводили макроскопічний огляд слизової оболонки шлунку.

Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [44].

## 2.2 Методи дослідження

Дослідження біохімічних показників в організмі тварин проводили за нижченаведеними методиками.

### *Визначення вмісту ТБК-активних продуктів*

Принцип методу: в кислому середовищі при високій температурі малоновий діальдегід утворює з тіобарбітуровою кислотою забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при 532 нм [11, 12].

В центрифужні пробірки наливали по 1 мл  $H_2O$  та 1 мл 10 % гомогенату або 0,5 мл сироватки крові. Після цього в пробірки додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл  $HCl$  з молярною концентрацією 5 моль/л і 2 мл тіобарбітурової кислоти. Пробірки поміщали в кип'ячу водяну баню на 15 хв, після чого охолоджували. Осад відділяли центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 40 хв. Надосадову рідину зливали в чисті пробірки і фотометрували на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 535 нм.

Вміст малонового діальдегіду розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює  $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ моль}^{-1}$  і виражали в мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини.

### *Визначення каталазної активності*

Принцип методу визначення каталазної активності ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [11, 43].

Дослідженню піддавали сироватку крові і гомогенат печінки, з якої на

холоді готували 10 % гомогенат на трис-буфері з молярною концентрацією 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл сироватки чи гомогенату до 2 мл 0,03 % перекису водню. В холосту пробу замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв в проби вносили 1 мл 4 % молібдату амонію для зупинки реакції. Інтенсивність утвореного забарвлення вимірювали на спектрофотометрі спектрофотометрі ULAB-108UA проти контрольної проби, в яку замість перекису водню додавали 2 мл дистильованої води.

Каталазну активність виражали в каталах і розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \times V \times t \times k, \quad (2.1)$$

де А – активність каталази, мкат;

$E_x$  – екстинкція холостої проби;

$E_d$  – екстинкція досліджуваної проби;

t – час інкубації, (с);

k – коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню, який дорівнює  $22,2 \times 10^3 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ .

#### *Визначення вмісту церулоплазміну*

Принцип методу базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну окиснюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору [11, 43]. Кількість церулоплазміну пропорційна інтенсивності забарвлення.

Дослідженню піддавали сироватку крові. У дві пробірки вносили по 0,1 мл сироватки. В одну з них (контроль) для інактивації ферменту вносили 1 мл 0,5 % розчину солянокислого гідроксиламіну. В обидві пробірки додавали по 8 мл розчину ацетатного буферу (рН=5,5) з молярною концентрацією 0,4 моль/л і по 1 мл п-фенілендіаміну. Пробірки інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 1 год. Потім у дослідну пробірку додавали 1 мл солянокислого гідроксиламіну. Всі проби витримували 30 хв при температурі 4 °С і по закінченні визначали оптичну щільність дослідної проби проти контрольної на

спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 530 нм.

Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5, \quad (2.2)$$

де  $C$  – вміст церулоплазміну в мг/л сироватки крові

$E$  – екстинкція проби

87,5 – коефіцієнт перерахунку в мг/л

#### *Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації*

Принцип методу: еритроцитарна мембрана здатна поглинати і пропускати забарвлені речовини, тобто еритроцит може проявляти властивість адсорбента [11].

В пробірку з 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію поміщали 4 мл цільної крові. Перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв при 3000 об/хв. Сироватку видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містить 3 мл метиленової синьки, (0,025 %), виготовленої на фізрозчині. Перемішували та інкубували 10-12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і фотоколориметрували на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (в %) вираховували за наступною формулою:

$$A = 100 - \frac{C \cdot 100}{B}, \quad (2.3)$$

де  $A$  – кількість поглинутого барвника, %;

$B$  – оптична густина вихідного розчину (метиленова синька) в одиницях екстинкції;

$C$  – оптична густина розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в одиницях екстинкції);

100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

### *Визначення активності аланінамінотрансферази*

Для визначення активності аланінамінотрансферази використали набір реактивів ТОВ НВП «Філіст-Діагностика» (метод Райтмана-Френкеля). Принцип методу: внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією аланінамінотрансферази, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти (ПВК). При взаємодії ПВК з 2,4-динітрофенілгідразином в лужному середовищі утворюються 2,4-динітрофенілгідразони, що мають високий коефіцієнт молярної екстинкції, тому оптична щільність їх прямопропорційна активності ензиму [29, 67].

Розрахунок активності ензиму проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом ПВК і виражали в мкмоль/(л·год).

### *Визначення активності аспаратамінотрансферази*

Для визначення активності аспаратамінотрансферази використали набір реактивів ТОВ НВП «Філіст-Діагностика» (метод Райтмана-Френкеля). Принцип методу: в результаті амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке проходить під дією аспаратамінотрансферази, утворюються L-глутамінова і щавелево-оцтова кислоти. Остання самовільно декарбоксилюється з утворенням піровиноградної кислоти [29, 67].

Визначення базується на вимірюванні оптичної густини 2,4-нітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон ПВК має більш високий коефіцієнт молярної екстинкції, спостерігається прямо пропорційна залежність оптичної густини реакційного розчину від активності ензиму.

Розрахунок активності ензиму проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом ПВК і виражали в мкмоль/(л·год).

### *Визначення активності лужної фосфатази*

Для визначення активності лужної фосфатази використали набір реактивів ТОВ НВП «Філіст-Діагностика». Метод визначення активності



ензиму полягає в здатності лужної фосфатази розщепляти фенілфосфат з утворенням фенолу і фосфату. Фенол реагує з 4-амінофеназоном у присутності окиснювача – перйодату натрію з утвореннями забарвленого хіноніміму. Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна активності ензиму [11, 29].

Розрахунок активності ферменту проводили за допомогою калібрувального графіку, побудованого для фенолу і виражали в нмоль/(с · л) для сироватки крові та нмоль/(с · г) для гомогенату печінки.

#### *Методи статистичного аналізу*

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу за допомогою статистичної програми Statistica 12.0 з використанням параметричного критерію Ст'юдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$  [38].

### РОЗДІЛ 3

## ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ, УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІЗ ТРАВИ ЛІХНІСУ КОРОНЧАТОГО ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ЙОГО УМОВНО-ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ

У сучасній медицині широкого використання набули лікарські засоби рослинного походження. Це зумовлено їх широким спектром фармакологічних властивостей та практично відсутністю проявів побічних ефектів при тривалому вживанні. Із точки зору перспективності пошуку нових високоефективних препаратів рослинного походження нашу увагу привернув ліхніс корончатий (*Lychnis coronaria* L.). Основні цілющі властивості ліхнісу корончатого визначаються вмістом біологічно активних речовин: флаваноїдів, стероїдів, тритерпеноїдів, летких сполук, амінокислот [17, 18, 26]. Враховуючи різноманітний хімічний склад ліхнісу корончатого доцільним було вивчити гостру токсичність, ульцерогенну дію густого екстракту з трави ліхнісу корончатого та встановити його умовно-терапевтичну дозу. Результати дослідження наведені у даному розділі кваліфікаційної роботи.

### 3.1 Вивчення гострої токсичності густого екстракту із трави ліхнісу корончатого

Відомо, що для впровадження та безпечного застосування нових лікарських засобів необхідним є дослідження їхньої токсичності [8]. Згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України при виборі доз для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 5000 мг/кг, якщо при цьому не спостерігається загибелі тварин. Результати даного підрозділу опубліковані у науковій статті журналу «Danish scientific journal» (№ 81) [7].

Виходячи із вищенаведеного для проведення дослідження нами була обрана доза ГЕТЛК 5000 мг/кг. Розчин готували шляхом розведення 1 г екстракту в 5 мл води, який отримувала одноразово одна тварина

внутрішньошлунковим введенням.

Дослідні тварини були розподілені на 4-ти групи (по 2-ві групи кожної статі), кожна з яких включала 6-ть тварин: 1-ша група – контрольні тварини, які отримували питну воду в дозі 20 мл/кг; 2-га група – тварини, які отримували водний розчин ГЕТЛК у дозі 5000 мг/кг, в об'ємі 20 мл/100 г маси тіла тварин через металевий зонд.

Після двох тижнів спостереження, тварин виводили з експерименту на 3-ту, 7-му та 14-ту доби шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом, проводили макроскопічний огляд і розрахунок масових коефіцієнтів (МК) внутрішніх органів (печінки, серця, легень, нирок і селезінки):

$$MK = m_{\text{органу}} / M_{\text{тварини}} \cdot 100 \%$$

У перший день введення ГЕТЛК і протягом всього періоду спостереження тварини мали охайний зовнішній вигляд, вільно рухалися у клітці, добре реагували на звукові та світлові подразники, порушення дихання або судом не спостерігали, процеси сечовипускання та дефекації були в нормі. За показниками спожитого корму та води в дослідних групах до закінчення дослідження не було виявлено відмінностей з групами інтактних тварин. Загальний стан та поведінка дослідних тварин відповідали фізіологічній нормі та не відрізнялись від щурів контрольної групи. Загибелі щурів обох статей протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники летальності щурів обох статей при дослідженні гострої токсичності густого екстракту із трави ліхнісу корончатого після одноразового внутрішньошлункового введення (n=24)

Група тварин	Доза	Самці	Самиці
		Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі
Контрольні тварини	20 мл/кг	0/6	0/6
ГЕТЛК	5000 мг/кг	0/6	0/6

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного

впливу ГЕТЛК на організм щурів проводили дослідження маси тіла тварин перед початком досліду та у динаміці – на 3-ту, 7-му та 14-ту доби (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Динаміка маси тіла щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого ( $M \pm m$ ;  $n=24$ )

Група тварин	Термін спостереження			
	Вихідні дані	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба
Самці				
Контрольні тварини	191,50±2,12	201,83±2,07*	207,67±1,17*	225,50±1,82*
ГЕТЛК	192,33±2,12	197,17±0,94	206,00±1,69*	223,10±1,69*
Самиці				
Контрольні тварини	179,50±1,23	185,50±2,09	190,00±1,34*	218,83±2,63*
ГЕТЛК	180,83±1,64	185,66±1,74	192,33±1,38*	208,12±1,71*

Примітка. \* - відхилення показника вірогідне щодо вихідних даних,  $p \leq 0,05$ .

Встановлено збільшення живої маси у щурів самців контрольної групи на 3-ту, 7-му та 14-ту доби порівняно з вихідними значеннями на 5 %, 8 % та 18 % відповідно. Достовірні зміни ( $p \leq 0,05$ ) у динаміці маси тіла інтактних самиць спостерігаються на 7-му та 14-ту доби експерименту. Дані показники становили (190,00±1,34) г та (218,83±2,63) г, що на 6 % і 22 % відповідно більше вихідного значення.

Тваринам, яким вводили водний розчин ГЕТЛК, маса тіла збільшувалася на 7 % у самців та 6 % у самиць відносно вихідних даних наприкінці першого тижня експерименту. Приріст живої маси дослідних тварин (ГЕТЛК) відбувався протягом усього терміну дослідження і наприкінці експерименту (14-та доба) збільшився на 16 % у самців та на 15 % у самиць порівняно з вихідними значеннями [7].

Упродовж усього терміну спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла тварин обох статей, яким вводили водний розчин ГЕТЛК і дані показники були вірогідними ( $p \leq 0,05$ ) відносно вихідних даних на 7-му та 14-ту доби експерименту. Приріст маси тіла у тварин відбувався рівномірно, відхилень між дослідними групами відсутні. Отримані результати дослідження

динаміки маси тіла щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення ГЕТЛК не виявили значних відхилень від групи контрольних тварин. Отже, одноразове внутрішньошлункове введення ГЕТЛК не призводить до загибелі тварин і не впливає на приріст маси тіла. Це свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваного екстракту на організм.

Після закінчення експерименту провели розтин тварин, під час якого зробили макроскопічний огляд і розрахунок масових коефіцієнтів внутрішніх органів. Дані результатів дослідження наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого ( $M \pm m$ ;  $n=24$ )

Група тварин	Орган				
	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
Самці					
Контрольні тварини	3,34±0,07	0,32±0,02	0,61±0,04	0,65±0,04	0,42±0,03
ГЕТЛК	3,41±0,06	0,33±0,02	0,63±0,03	0,64±0,05	0,39±0,02
Самиці					
Контрольні тварини	3,25±0,08	0,29±0,01	0,59±0,04	0,62±0,04	0,44±0,02
ГЕТЛК	3,29±0,11	0,31±0,02	0,62±0,03	0,61±0,03	0,41±0,01

Під час розтину дослідні тварини мали охайний зовнішній вигляд та незмінені слизові оболонки природних отворів. Встановлено, що досліджувані органи мали правильне анатомічне розташування та звичайний колір. Серозні оболонки черевної, плевральних та навколо-серцевої порожнини гладенькі, блискучі, без ознак запалення чи патологічних змін [7].

М'яз серця на розрізі темно-червоний, міокард пружний при пальпації. Легені дослідних тварин конусоподібної форми, губчасті. Права легеня щурів більших розмірів, ніж ліва та увігнута з медіальної сторони. Структура печінки щурів на розрізі збережена, передній край гострий. Орган забарвлений у вишневий колір, виражена пластинчата будова, поверхня без виразок. Поверхня

нирок дослідних тварин гладка, форма та колір не відрізняють від анатомічної норми. Макроскопічний огляд селезінки щурів показав виражену трабекулярна будова. Аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів дослідних тварин свідчить про відсутність патологічних змін в організмі досліджуваних тварин у порівнянні з контрольною групою [7].

Результати проведених досліджень з вивчення гострої токсичності дозволили встановити, що при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей ГЕТЛ у дозі 5000 мг/кг маси тіла відсутня токсична дія. Про це свідчить незмінена поведінка тварин, відсутність загибелі у дослідних групах тварин та змін у масових коефіцієнтах внутрішніх органів порівняно з контрольною групою. Це дозволяє віднести досліджуваний екстракт до V класу токсичності ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) – відносно нешкідливі речовини.

### 3.2 Підбір умовно-терапевтичної дози густого екстракту із трави ліхнісу корончатого

Для встановлення умовно-терапевтичної дози ГЕТЛК проводили експериментальні дослідження на щурах, яким моделювали гострий токсичний гепатит введенням ацетамінофену в дозі 1250 мг/кг. Дослідні тварини були розподілені на 6-ть груп (по шість тварин у кожній). ГЕТЛК водили у дозі 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин після ураження ацетамінофеном. Корируючий вплив ГЕТЛК на метаболічні порушення в організмі тварин оцінювали за розвитком процесів ліпопероксидації (вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП)); станом антиоксидантної системи (каталазна активність (КАТ) та вміст церулоплазміну (ЦП)); станом мембранодеструктивних процесів (активність амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ), величина еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ)) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Біохімічні показники сироватки крові та печінки щурів, уражених ацетамінофеном (3-та доба) та після введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого ( $M \pm n$ ;  $n=36$ )

Показник	Група тварин					
	Інтактний контроль	Уражені	Уражені+ 50 мг/кг екстракту	Уражені+ 100 мг/кг екстракту	Уражені+ 150 мг/кг екстракту	Уражені+ 200 мг/кг екстракту
Сироватка крові						
ТБК-АП, мкмоль/л	2,58±0,11	6,97±0,18*	6,37±0,12	5,85±0,10**	5,25±0,11**	4,47±0,12**
КАТ, мкат/л	1,21±0,04	0,73±0,02*	0,78±0,03	0,87±0,05**	0,90±0,04**	0,96±0,03**
ЦП, мг/л	2,68±0,13	4,59±0,15*	4,24±0,13	3,98±0,12**	3,28±0,11**	3,04±0,09**
ЕП, %	35,60±1,45	67,64±1,38*	64,48±1,39	63,58±1,54	52,64±1,47**	48,52±1,36**
АЛАТ, мкмоль/л·год	1,13±0,08	3,56±0,07*	3,34±0,11	2,84±0,10**	2,56±0,08**	2,24±0,09**
АсАТ, мкмоль/л·год	0,76±0,05	1,91±0,08*	1,78±0,09	1,52±0,09**	1,38±0,08**	1,26±0,07**
ЛФ, нмоль/с·л	182,40±6,32	276,65±7,98*	269,87±7,34	262,83±7,26	235,54±5,82**	218,27±6,93**
Печінка						
ТБК-АП, мкмоль/кг	35,26±1,45	78,74±0,80*	73,29±1,24	62,28±1,63**	54,43±1,07**	47,28±1,63**
КАТ, мкат/кг	2,35±0,06	1,16±0,05*	1,24±0,05	1,47±0,07**	1,59±0,06**	1,73±0,05**
АЛАТ, мкмоль/кг·год	5,03±0,13	2,99±0,15*	3,17±0,17	3,46±0,13**	3,72±0,11**	3,88±0,14**
АсАТ, мкмоль/кг·год	2,58±0,09	1,29±0,10*	1,37±0,08	1,58±0,11**	1,76±0,08**	1,84±0,10**
ЛФ, нмоль/с·г	219,32±7,24	114,23±6,64*	121,82±7,35	129,45±8,04	152,53±6,56**	168,27±7,53**

Примітка. \* – достовірні зміни між показниками інтактних та уражених тварин ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достовірні зміни між показниками уражених та лікованих тварин ( $p \leq 0,05$ ).

Згідно літературних джерел [50, 58, 75], токсичність ацетамінофену спричинена надлишковим утворенням проміжного продукту N-ацетил-п-

бензохіноніміну, який взаємодіє із сульфгідрильними групами білків в мітохондріях гепатоцитів. Це призводить до пошкодження клітинних компонентів внаслідок утворення вільних радикалів та активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). ТБК-АП утворюються в процесі ліпопероксидації і дозволяють судити про інтенсивність даного процесу в ураженому організмі [70].

Введення тваринам ацетамінофену призводить до активації вільнорадикального окиснення ліпідів, що підтверджується збільшенням вмісту ТБК-АП у сироватці крові та печінці на 170 % і 110 % відповідно порівняно з інтактними тваринами (рис. 3.1).

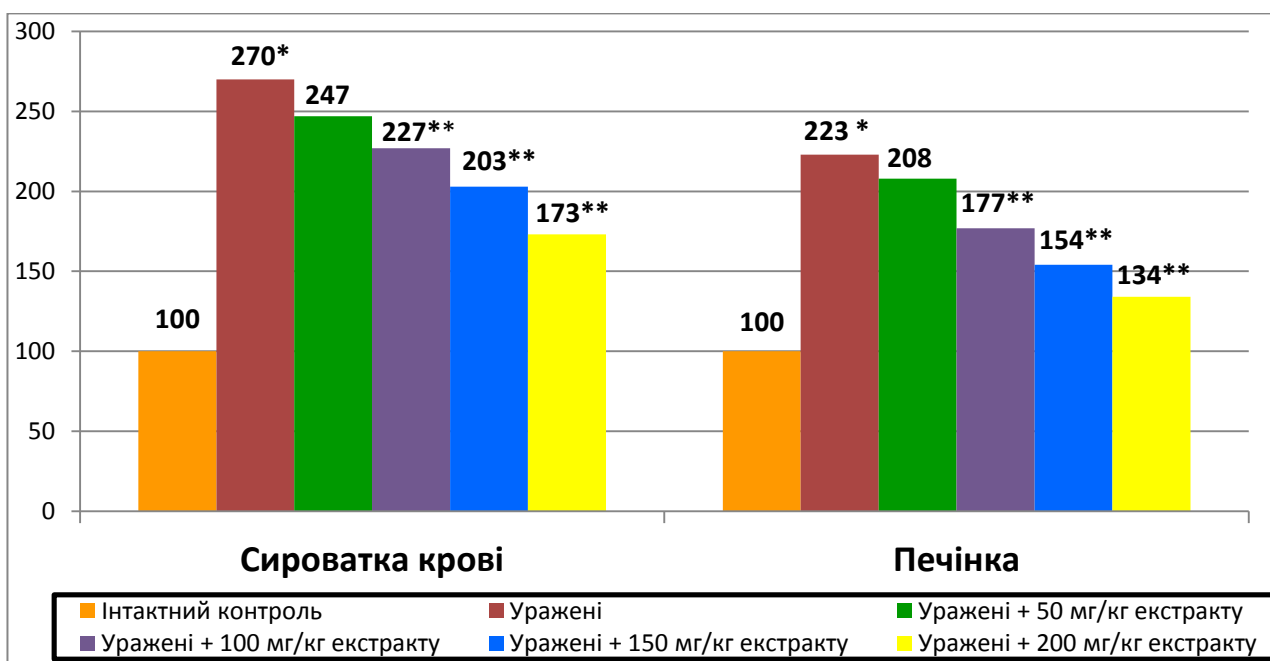


Рисунок 3.1 – Вміст ТБК-АП у сироватці крові та печінці щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

Примітка. Тут і в наступних рисунках розділу 3: \* – достовірні зміни між показником інтактних та уражених тварин ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достовірні зміни між показником уражених та лікованих тварин ( $p \leq 0,05$ ).

Введенням ГЕТЛК у дозі 100 мг/кг маси тіла тварин викликало вірогідне зниження ( $p \leq 0,05$ ) вмісту продуктів ліпопероксидації на 43 % у сироватці крові і на 33 % у печінці уражених тварин. В уражених щурів, яким вводили



досліджуваний екстракт у дозі 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин спостерігалась аналогічна закономірність до зниження вмісту ТБК-АП.

Токсичні продукти, які утворилися при введенні в організм щурів ацетамінофену, викликали активацію процесів вільнорадикального окиснення ВРО, що призвело до порушень захисно-компенсаторних сил. В організмі існують системи, дія яких направлена на знешкодження вільних радикалів та продуктів перетворення токсикантів. До таких систем належить антиоксидантна система [43].

Нами вивчено каталазну активність – основний ензим-антиоксидант, який знешкоджує токсичний пероксид водню, накопичення якого в організмі призводить до руйнування біологічних молекул [11, 43]. Встановлено, що КАТ знизилась на 40 % у сироватці крові та 49 % у печінці порівнянні з тваринами інтактного контролю (рис. 3.2). Токсична дія ацетамінофену пов'язана з його гепатотоксичністю, що призвело до зниження КАТ в досліджуваному матеріалі.

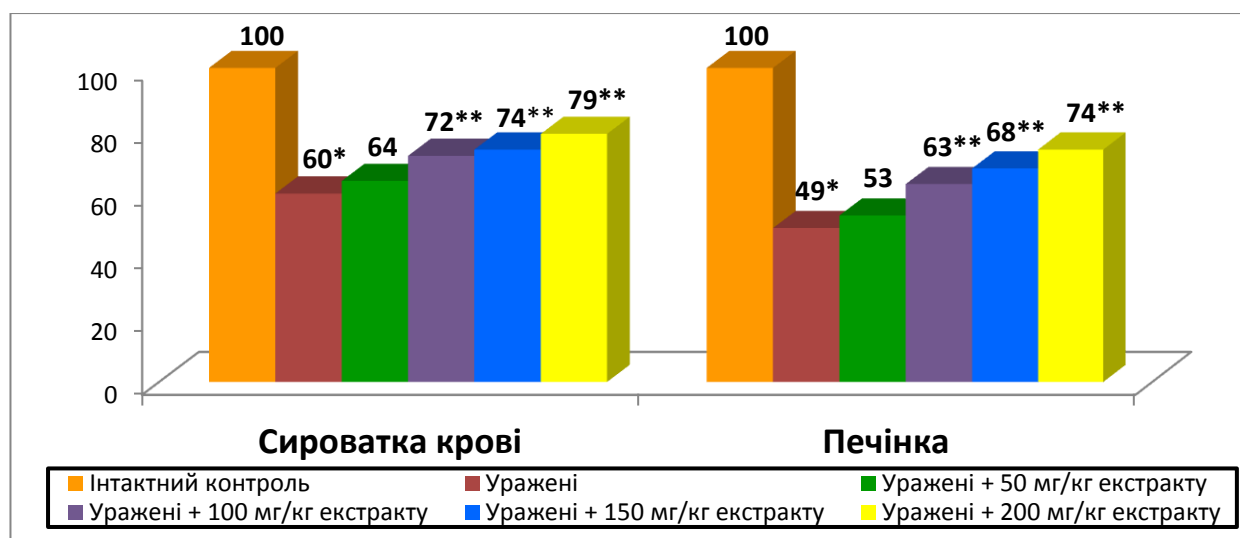


Рисунок 3.2 – Каталазна активність у сироватці крові та печінці щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

ГЕТЛК проявив ефективний вплив на КАТ в ураженому організмі. Після використання доз 100 мг/кг, 150 мг/кг і 200 мг/кг маси тіла тварин спостерігалось зростання даного показника на 12 %, 14 %, і 19 % відповідно у сироватці крові. При дослідженні КАТ у печінці уражених тварин виявилось,

що вплив досліджуваного екстракту є ефективним вже у дозі 100 мг/кг, оскільки відмічено підвищення даного ензиму на 14 % порівняно з ураженими щурами.

Доцільним було дослідити ензим-антиоксидант – церулоплазмін, який нейтралізує супероксидні та гідроксильні радикали ( $O_2^{\cdot}$  та  $OH^{\cdot}$ ), тобто проявляє дію аналогічну внутрішньоклітинній дисмутазі [64, 69]. Згідно результатів дослідження, наведених у рис. 3.3, вміст ЦП в сироватці крові збільшився на 71 % у порівнянні з тваринами інтактного контролю. Це свідчить про швидке включення даного ензиму у захист організму від дії токсичних метаболітів. Введення ГЕТЛК в дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин проявив позитивний вплив на вміст ЦП, вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) знижуючи його на 22 %, 49 % і 58 % відповідно.

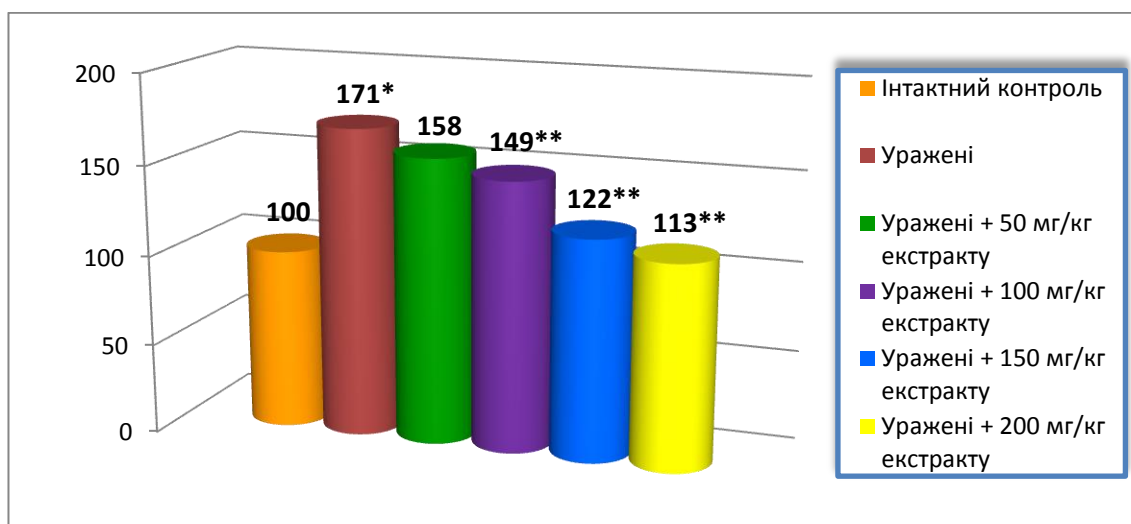


Рисунок 3.3 – Вміст церулоплазміну у сироватці крові щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

Виходячи з вищенаведеного можна стверджувати, що застосування густого екстракту з трави ліхнісу корончатого пригнічує процеси ліпопероксидації в організмі, що веде до покращення стану системи антиоксидантного захисту уражених тварин.

Токсичні продукти, які утворились в результаті активації процесів ПОЛ є мембранотоксичними, що можуть спричиняти деструкцію клітинних мембран та зміну їх проникності [70]. Нами досліджено стан еритроцитарних мембран

після введення в організм уражених тварин різних доз ГЕТЛК (рис. 3. 4).

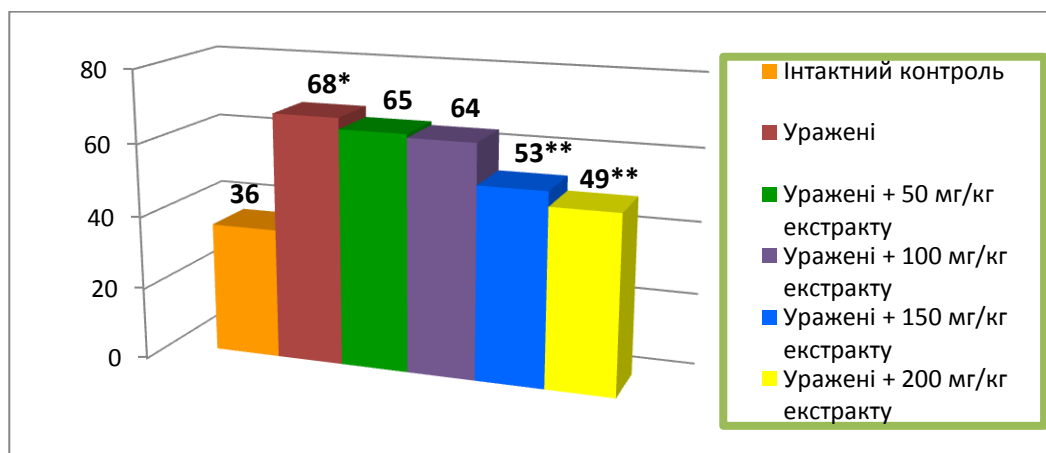


Рисунок 3.4 – Еритроцитарний індекс інтоксикації в крові щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

У тварин, яким вводили ацетамінофен, зареєстровано збільшення ЕІ на 90 % при порівнянні з інтактним контролем. Це свідчить про підвищення ступеня ушкодження плазматичної мембрани еритроцитів проміжним продуктом N-ацетил-п-бензохінонімін, що утворився в ураженому організмі. Використання ГЕТЛК у дозах 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин призвело до вірогідного зниження ( $p \leq 0,05$ ) вмісту ЕІ. Даний показник після застосування вищезазначених доз знизився на 42 % та 54 % відповідно. Дози 50 мг/кг і 100 мг/кг досліджуваного екстракту не проявили ефективного впливу на ЕІ.

Коригуючий вплив різних доз ГЕТЛК на стан мембранодеструктивних процесів гепатоцитів визначали за активністю амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ). Відомо, що амінотрансферази каталізують реакції переамінування між аміно- і  $\alpha$ -кетокислот, беруть участь у синтезі та розпаді власних білків організму. Підвищення активності в плазмі крові таких ензимів як АлАТ та АсАТ свідчить про порушення цілісності гепатоцитів і є надійним індикатором ушкодження печінки [29, 67].

Встановлено підвищення активності АлАТ і АсАТ в сироватці крові уражених тварин на 215 % і 151 % відповідно при порівнянні з інтактною групою (рис. 3.5). ГЕТЛК проявив ефективний вплив на активність АлАТ та

АсАТ в ураженому організмі. Після використання досліджуваного екстракту спостерігалось вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) зменшення активності даних ензимів на 64 % і 51 % у дозі 100 мг/кг; на 88 % і 69 % – у дозі 150 мг/кг; на 117 % і 85 % – у дозі 200 мг/кг відповідно у сироватці крові.

У печінці щурів після застосування токсиканту встановлено зниження активності даних ензимів (табл. 3.4), що вказує на цитоліз гепатоцитів та порушення білоксинтезуючої функції печінки в умовах гострого токсичного гепатиту. Введення в уражений організм ГЕТЛК виявилось ефективним для доз 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин, після чого активність амінотрансфераз вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) зростала у печінці щурів. Доза 50 мг/кг виявилась неефективною щодо активності амінотрансфераз у сироватці крові та печінці тварин.

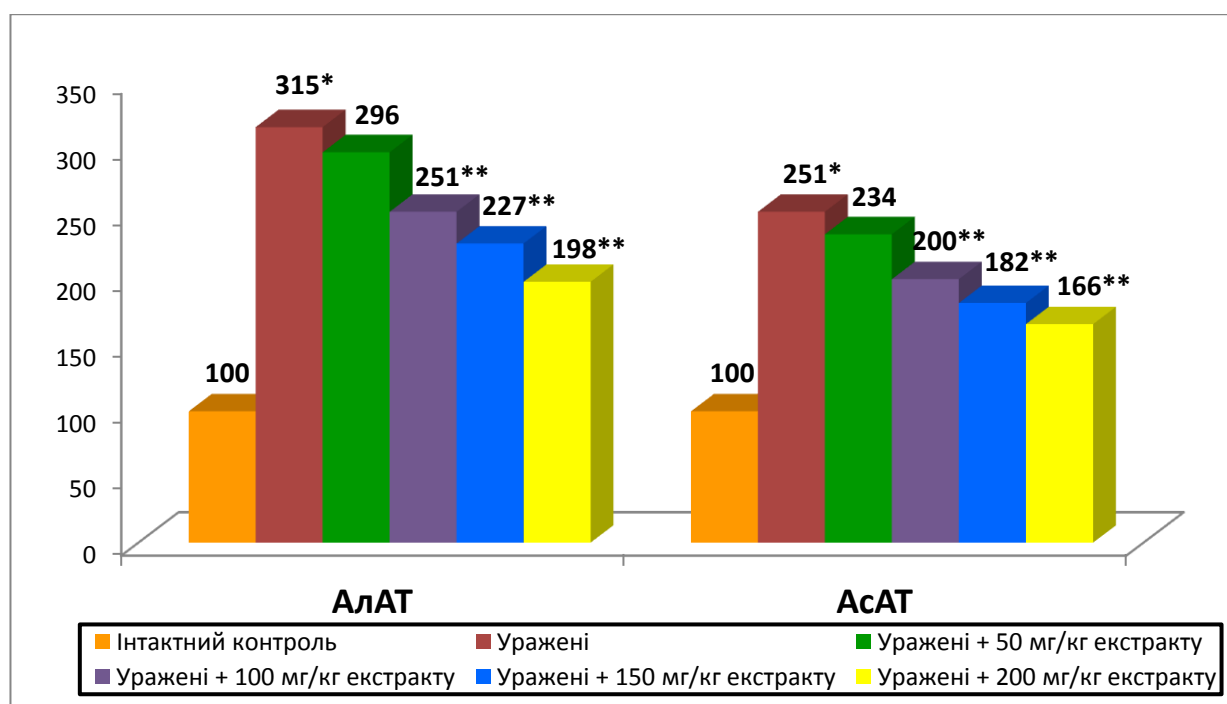


Рисунок 3.5 – Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

ЛФ – це ензим, який бере участь в транспорті фосфору через мембрану клітин і локалізується у багатьох клітинах організму. Даний ензим є маркерним для функціонального стану печінки та вказує на розвиток запального процесу у ній [29]. Встановлено, що активність ЛФ зросла на 52 % у сироватці крові та

знизилась на 48 % у печінці порівняно з тваринами інтактного контролю (рис. 3.6).

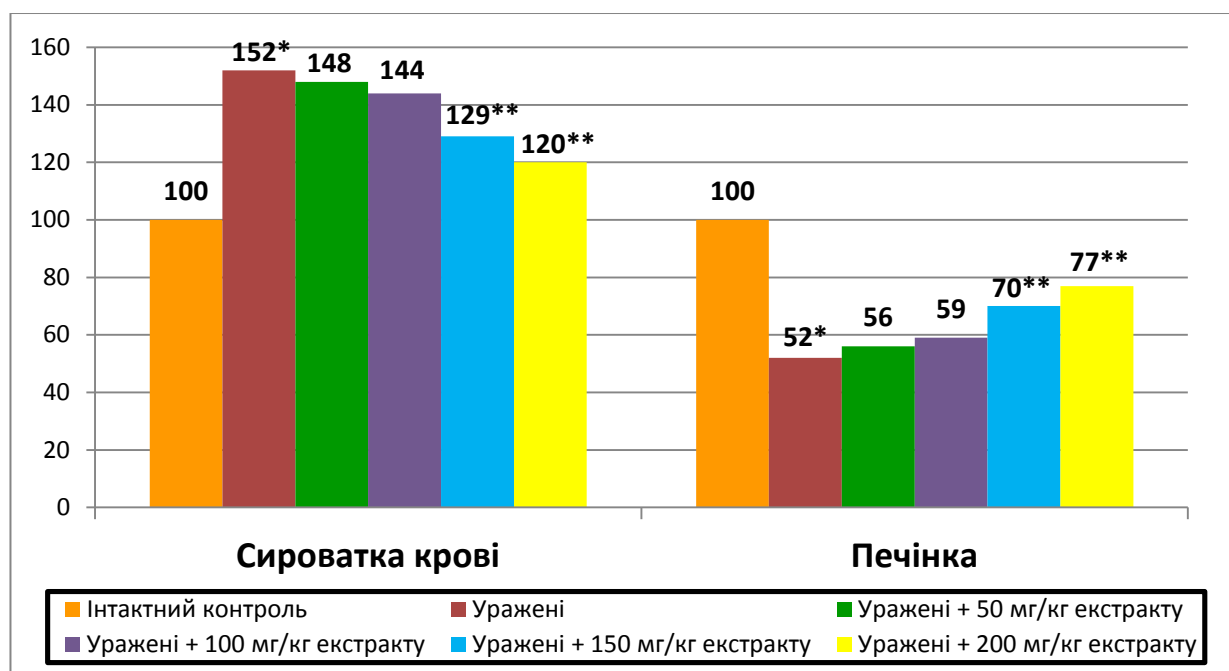


Рисунок 3.6 – Активність лужної фосфатази у сироватці крові та печінці щурів, уражених ацетамінофеном, після застосування різних доз густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, %

Введення ГЕТЛК в дозах 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин проявив позитивний вплив на активність даного ензиму, вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) знижуючи його на 23 % і 32 % відповідно. В уражених щурів, яким вводили досліджуваний екстракт у дозі 150 мг/кг та 200 мг/кг спостерігалось достовірне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення активності ЛФ у печінці. Дози 50 мг/кг та 100 мг/кг маси тіла тварин виявились неефективними щодо активності ЛФ як у сироватці крові так і у печінці уражених щурів.

Відновлення структури клітинних мембран гепатоцитів в організмі уражених тварин під впливом ГЕТЛК сприяє підвищенню анаболічних процесів у печінці та зростанню процесів синтезу внутрішньоклітинних ензимів – АлАТ, АсАТ та ЛФ. Отже, досліджуваний екстракт проявляє мембранопротекторний вплив, що призводить до нормалізації активності амінотрансфераз.

Застосування ГЕТЛК у дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла

тварин призвело до зменшення метаболічних порушень у тварин із модельованим гострим токсичним гепатитом. Це підтверджується достовірним зниженням активності процесів ліпопероксидації в ураженому організмі та покращенням стану системи антиоксидантного захисту (збільшенням каталазної активності та зниженням вмісту церулоплазміну у сироватці крові). Досліджуваний густий екстракт проявив позитивний вплив на відновлення проникності плазматичних мембран гепатоцитів, що підтверджується зниженням активності амінотрансфераз та лужної фосфатази у сироватці крові та їх збільшенням у печінці.

Отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати дозу 100 мг/кг густого екстракту із трави ліхнісу корончатого, як мінімально діючу дозу за умов гострого токсичного гепатиту.

### 3.3 Дослідження ульцерогенної дії густого екстракту із трави ліхнісу корончатого

Для ефективного прояву терапевтичного ефекту рослинні препарати призначають на тривалий час, особливо в терапії хронічних захворювань. Це може призвести до пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушення процесів травлення, закрепи чи діареї [6]. Виходячи із вищезазначеного, доцільним було дослідити вплив густого екстракту з трави ліхнісу корончатого на слизову оболонку шлунку після одноразового внутрішньошлункового введення. Результати даного підрозділу опубліковані у збірнику матеріалів XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» [6].

Вивчення впливу густого екстракту з трави ліхнісу корончатого на стан слизової оболонки шлунку проводили за методом Н. І. Андрєєвої і С. Д. Шарової [22]. Дослідні тварини були розподілені на дві групи: 1-а – тварини інтактного контролю; 2-а – тварини, які отримували густий екстракт із трави ліхнісу корончатого. Досліджуваний екстракт вводили щурам одноразово внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг, після 48-ми годин позбавлення їжі. Через

три години після введення густого екстракту з трави ліхнісу корончатого, тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом та проводили макроскопічний огляд слизової оболонки шлунку.

Під час проведення макроскопічного дослідження шлунку не виявлено пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Слизова оболонка черевної порожнини гладенька, без наявних виразок на поверхні чи ознак запалення. Одноразове внутрішньошлункове введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого у дозі 100 мг/кг не викликало симптомів деструкції слизової оболонки, зокрема відсутність набряклих та гіперемованих складок, ерозивних уражень. Отримані результати дослідження слизової оболонки шлунку дослідних тварин не виявили значних відхилень у порівнянні з тваринами контрольної групи. Це свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваного екстракту на шлунково-кишковий тракт [6].

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового дослідження щодо експериментального вивчення безпечності, ульцерогенної дії густого екстракту із трави ліхнісу корончатого та встановлення його умовно-терапевтичної дози. Отримані результати дослідження дозволили зробити наступні висновки:

1. Встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого у дозі 5000 мг/кг не викликає ознак інтоксикації чи патологічних змін і належить до V класу токсичності – практично нешкідливі речовини.

2. Введення піддослідним тваринам ацетаминофену викликало активацію вільнорадикальних процесів, що супроводжувалося порушенням функціонування ензимів антиоксидантного захисту та деструкцією плазматичних мембран гепатоцитів та еритроцитів.

3. Застосування густого екстракту із трави ліхнісу корончатого у дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин призвело до зменшення метаболічних порушень у тварин із модельованим гострим токсичним гепатитом. Це підтверджується достовірним зниженням активності процесів ліпопероксидації в ураженому організмі, покращенням стану системи антиоксидантного захисту (збільшення каталазної активності та зниження вмісту церулоплазміну у сироватці крові) і відновленням проникності плазматичних мембран гепатоцитів (зниження активності амінотрансфераз та лужної фосфатази у сироватці крові та їх збільшенням у печінці).

4. На моделі гострого токсичного ураження печінки щурів встановлено умовно-терапевтичну дозу густого екстракту із трави ліхнісу корончатого – 100 мг/кг маси тіла, застосування якої спричинило позитивний вплив на більшість досліджуваних показників.

5. Одноразове внутрішньошлункове введення густого екстракту із трави ліхнісу корончатого у дозі 100 мг/кг не викликало симптомів деструкції



слизової оболонки шлунку, що свідчить про відсутність ульцерогенних властивостей досліджуваного екстракту.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: порівняльна характеристика. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: зб. наук. пр. Х. : НФаУ, 2016. С. 734–740.
2. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бурд Н. Б. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
3. Гнілуша Н. В., Калніна А. А. Теоретичні аспекти дослідження лікарських рослин. *Екологічний вісник Криворіжжя*. 2019. № 4. С. 135–142.
4. Захарчук Х. М., Петрик І. В., Гашок В. В., Телекі Я. М. Вплив «Есенціале форте Н» та кверцетину на показники якості захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2014. № 1 (79). С. 67–69.
5. Зупанець І. А., Безугла Н. П., Отрішко І. А., Урсол Г. М. Фітотерапія: лікарські засоби БАД. *Український медичний часопис*. 2023. № 4 (156). С. 26–32.
6. Квасюк М. М., Гарліцька Н. І. Вивчення ульцерогенної дії густого екстракту з трави ліхнісу корончатого. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII Конгресу студентів та молодих учених, м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 191–192.
7. Квасюк М. М., Гарліцька Н. І., Качур О. І. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з трави ліхнісу корончатого. *Danish Scientific Journal*. 2024. № 81. С. 66–69.
8. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 74–97.
9. Коваль В. Ю., Архій Е. Й., Ганич О. Т., Рішко Я. Ф., Кіш П. П. Застосування гепатопротекторів рослинного походження при

- захворюваннях печінки. *Фітотерапія: здобутки і перспективи* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції , м. Ужгород, 20-21 квітня 2012 р. Ужгород, 2012. С. 57–60.
10. Кушнір І. Е. Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2020. № 1 (55). С. 10–12.
  11. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / за ред. В. В. Влізла. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.
  12. Лушак В. І., Багнюкова Т. В., Лушак О. В. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітурактивні продукти і карбонільні групи білків. *Укр. біохім. журн*. 2004. Т. 26. С. 136–141.
  13. Недашківський С. М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 2 (97). С. 69–70.
  14. Осьодло Г. В., Бойчак М. П., Федорова О. О. Раціональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 3. С. 179–189.
  15. Осьодло Г. В., Бойчак М. П., Федорова О. О. Актуальні аспекти застосування Афосилу при коморбідній патології печінки. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 4. С. 59–67.
  16. Павлюк Ю. В., Тарасенко Г. В. Розробка лікарського засобу на основі екстракту артишоку у формі таблеток гепатопротекторної та холеретичної дії. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, 26 листопада 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 359–366.
  17. Поліщук Ю. М., Бурда Н. Є. Вивчення біологічно активних речовин у сироватці ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* L.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 1. С. 33–37.

18. Поліщук Ю. М., Бурда Н. Є. Вивчення мінерального складу сировини ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* (L.) Murray ex Desr.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. С. 73–75.
19. Поліщук Ю. М., Бурда Н. Є. Вивчення амінокислотного складу сировини ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* (L.) Murray ex Desr.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 3. С. 38–41.
20. Поліщук Ю. М., Процька В. В. Дослідження якісного складу органічних кислот ліхнісу корончатого. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 26-27 листопада 2020 р.* Харків: НФаУ, 2020. С. 91.
21. Поліщук Ю. М., Процька В. В., Бурда Н.Є. Визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот в сировині ліхнісу корончатого. *Фармакоэкономика в Україні: стан і перспективи розвитку: матеріали XIII науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 12 травня 2021 р.* Харків: НФаУ, 2021. С. 78.
22. Рибак В. А., Малоштан Л. М., Павиченко О. В. Експериментальне визначення токсикологічних властивостей, ульцерогенної та місцевоподразнюючої дії густого екстракту квасолі. *Світ медицини та біології*. 2015. № 3(51). С. 108–113.
23. Севастьянова Т. В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів (огляд літератури). *Вісн. Харк. нац. ун-ту*. 2004. № 639. С.83–89.
24. Скрипник І. М. Медикаментозно-індуковані ураження печінки в онкології. *Здоров'я України. Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія*. 2020. № 5 (66). С. 41.
25. Andrade R. J., Chalasani N., Björnsson E. S., Suzuki A., Kullak-Ublick G. A., Watkins P. B., Devarbhavi H., Merz M., Lucena M. I., Kaplowitz N., Aithal G. P. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019. Vol. 5, No 1. P. 58–74.

26. Bahar A., Masoodi M. H., Khan Sh. *Lychnis coronaria* Linn. A review. *NPAIJ*. 2008. Vol. 4, No 1. P. 22–25.
27. Bjornsson E. S., Bergmann O. M., Bjornsson H. K. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013. No 144. P. 1419–1425.
28. Brennan P. N., Cartlidge P., Manship T., Dillon J. F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol*. 2021. Vol. 13, No 4. P. 332–336.
29. Burmas N. I., Fira L., Lyhackyy P. Enzyme markers activity and bile formation function of liver in cases of tuberculostatics and hexavalent chromium compounds affection in rats. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2016. Vol. 2, No 1. P. 32–38.
30. Chalasani N., Fontana R. J., Bonkovsky H. L. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008. No 135. P. 1924–1934.
31. Chen M., Susuki A., Thakkar S. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today*. 2016. No 21. P. 648–653.
32. Chen Z. W., Li H., Ren H., Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): Mining the GenBank HCV genome data. *Scientific Reports*. 2016. No 6. P. 203–210.
33. Colak E., Ustuner M. C., Tekin N., Colak E., Burukoglu D., Degirmenci I., Gunes H. V. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. *Springerplus*. 2016 No 5. P. 216.
34. Denk H. Drug-induced liver injury. *Dtsch. Ges. Pathol*. 2002. Vol. 86. P. 120–125.
35. De Valle M. B., Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Bjornsson E. Druginduced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. No 24. P. 1187–1195.

36. Doostkam A., Fathalipour M., Anbardar M. H., Purkhosrow A., Mirkhani H. Therapeutic effects of milk Thistle (*Silybum marianum* L.) and Artichoke (*Cynara scolymus* L.) on nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic rats. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 2022. P. 286–304.
37. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology.* 2013. No 4. P. 177.
38. Eroğlu Ö., Yuksel S. Statistical method selection in medical research. *Soc. Sci. Stud. J.* 2019. Vol. 29, No 5. P. 364–371.
39. Feng R., Wang Y., Liu C., Yan C., Zhang H., Su H., Kang J. X., Shang C. Z., Wan J. B. Acetaminophen-induced liver injury is attenuated in transgenic fat-1 mice endogenously synthesizing long-chain n-3 fatty acids. *Biochem Pharmacol.* 2018 No 154. P. 75–88.
40. Fyfe B., Zaldana F., Liu C. The pathology of acute liver failure. *Clin. Liver Dis.* 2018. Vol. 22, No 2. P. 257–268.
41. Ganai S. A., Mir M. A., Shah B. A., Qadri R. A., Wani A. H., Rajamanikandan S., Sabhat A. Evaluation of free radical quenching, anti-inflammatory activity together with anticancer potential of *Lychnis coronaria* and characterization of novel molecules from its extract through high resolution-liquid chromatography mass spectrometry coupled to structural biochemistry approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2023. Vol. 41, No 22. P. 13041–13055.
42. Garcia Rodriguez L. A., Ruigomez A., Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom. *Pharmacotherapy.* 1997. No 17. P. 721–728.
43. Garlitska N., Fira L., Lykhatskyi P., Boyko L. Biochemical mechanisms of development of the oxidative stress in animals in cases on the background of isoniazid-rifampicin hepatitis. *Farmacia.* 2021. No 2 (69). P. 253–259.
44. Gross D., Tolba R. H. Ethics in animal-based research. *Eur Surg Res.* 2015. Vol. 55. P. 43–57.

45. Gulati K., Ray A., Vijayan V. K. Assessment of protective role of polyherbal preparation Livina, against anti-tubercular drug induced liver dysfunction. *Indian J Exp Biol.* 2010. Vol. 48, No 1. P. 318–322.
46. Gundermann K. J., Gundermann S., Drozdik M., Mohan Prasad V. G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016. No 9. P. 105–117.
47. Hassan F. Nikolina K. C., Samir Z. Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms. *Pharm Biol.* 2015. Vol. 53, No 6. P. 781–791.
48. Helmstädter A., Staiger C. Traditional use of medicinal agents: A valid source of evidence. *Drug Discovery Today.* 2014. Vol. 19, No 1. P. 4–7.
49. Hughes T., Flynn N., Dang N., Swamidass S. Modeling the bioactivation and subsequent reactivity of drugs. *Chem. Res. Toxicol.* 2021. Vol. 34, No 2. P. 584–600.
50. Jaeschke H., Xie Y., McGill M. R. Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans. *J Clin Transl Hepatol.* 2014. No 2. P. 153–161.
51. Kim N. C., Graf T. N., Sparacino C. M., Wani M. C., Wall M. E. Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (*Silybum marianum*). *Org. Biomol. Chem.* 2003. No 1. P. 1684–1689.
52. Kuna L., Bozic I., Kizivat T., Bojanic K., Mrso M., Kralj E., Smolic R., Wu G. Y., Smolic M. Models of drug induced liver injury (DILI) – current issues and future perspectives. *Curr Drug Metab.* 2018. Vol. 19, No 10. P. 830–838.
53. Larson A. M., Polson J., Fontana R. J. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005. No 42. P. 1364–1372.
54. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 395, No 5. P. 474–485.
55. Luo X. Y., Mai Y. S., Zhu L., Zhang X. J., Huang S., Lai X. P. Protective effect and mechanism of total flavonoids of Fructus Livistonae on

- acetaminophen-induced liver injury. *Chinese Tradit Herbal Drugs*. 2019. No 50. P. 925–930.
56. Masoodi M., Khan Sh., Khan S., Verma A. Evaluation of antihepatotoxic activity of *Lychnis coronaria* L. aqueous extract in carbon tetrachloride induced toxicity. *Indian Drugs*. 2007. Vol. 44, No 4. P. 618–621.
57. McGill M., Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Advan. Pharmacol.* 2019. No 85. P. 221–239.
58. McGill M. R., Williams C. D., Xie Y., Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012. No 264. P. 387–394.
59. Pittler M. H., Thompson C. J., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. P. 333–338.
60. Real M., Barnhill M. S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J. H. Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature. *Drug Saf.* 2019. Vol. 42, No 3. P. 365–387.
61. Romano B., Lucariello G., Capasso R. Topical collection "Pharmacology of medicinal plants". *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, No 1. P. 101–107.
62. Sankar M., Rajkumar J., Sridhar D. Hepatoprotective activity of hepatoplus on isoniazid and rifampicin induced liver damage in rats. *Indian J Pharm Sci.* 2015. Vol. 77, No 1. P. 556–562.
63. Satish C., Rawat D. S. Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties. *Integr Med Res.* 2015. Vol. 4 No 3. P. 123–131.
64. Seung-Hwan L., Saeedah A., Kassim A. Reactive oxygen species modulate immune cell effector function. *J. Immunol.* 2017. Vol. 198, No 1. P. 328–337.
65. Song Z., Deaciuc I., Song M., Lee D. Y., Liu Y., Ji X., McClain C. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2006. No 30. P. 407–413.



66. Surai P. F. Silymarin as a natural antioxidant: An overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2015. Vol. 4, No 1. P. 204–247.
67. Tarrant J., Meyer D., Katavolos P. Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies. *Vet Clin Pathol*. 2013. Vol. 42, No 4. P. 535–538.
68. Teschke R., Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993-mid 2020: A comprehensive analysis. *Medicines*. 2020. Vol. 7, No 10. P. 62.
69. Villanueva-Paz M., Morán L., López-Alcántara N., Freixo C., Andrade R., Lucena M., and Cubero F. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, No 3. P. 390.
70. Wadhwa N., Mathew B. B., Jatawa S., Tiwari A. Lipid peroxidation: mechanism, models and significance. *Int J Curr Res*. 2012. No 3. P. 29–38.
71. Wei F., Liu S. K., Liu X. Y., Li Z. J., Li B., Zhou Y. L., Zhang H. Y., Li Y. W. Meta-analysis: Silymarin and its combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2013. No 32. P. 657–669.
72. Weiskirchen R., Mahli A., Weiskirchen S., Hellerbrand C. The hop constituent xanthohumol exhibits hepatoprotective effects and inhibits the activation of hepatic stellate cells at different levels. *Front. Physiol*. 2015. No 6. P. 140.
73. Winterbourn C. C., Kettle A. J., Hampton M. B. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annu. Rev. Biochem*. 2016. Vol. 85, No 1. P. 765–792.
74. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
75. Xie Y., McGill M. R., Cook S. F., Sharpe M. R., Winefield R. D., Wilkins D. G., Rollins D. E., Jaeschke H. Time course of acetaminophen-protein adducts

- and acetaminophen metabolites in circulation of overdose patients and in HepaRG cells. *Xenobiotica*. 2015. No 45. P. 921–929.
76. Ye H., Nelson L. J., Gómez Del Moral M., Martínez-Naves E., Cubero F. J. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018. Vol. 24, No 13. P. 1373–1385.
77. Yuan L., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2013. Vol. 17, No 4. P. 507–518.
78. Zhao M., Ma J., Li M., Zhang Y., Jiang B., Zhao X., Huai C., Shen L., Zhang N., He L., Qin S. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No 23. P. 1288–1308.