

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Трутаєва Людмила Миколаївна

УДК 615.01:615.244:615.015.42-615.322

ДИСЕРТАЦІЯ

**Вивчення гепатопротекторної дії полікомпонентного
засобу Панкрео-Плант за умов патології печінки різного генезу**

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

_____Л. М. Трутаєва

Науковий керівник Цубанова Наталя Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Трутаєва Л. М. Вивчення гепатопротекторної дії полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов патологій печінки різного генезу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я) – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному узагальненню оптимізації лікування захворювань печінки різного генезу, включаючи коморбідний стан «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит».

Захворювання печінки (ЗП) залишаються одним із проблемних питань внутрішньої медицини, незважаючи на досягнення сучасної науки та практики. Висока поширеність ЗП, неспецифічність клінічних проявів, відсутність єдиної етіологічної верифікації обумовлюють труднощі у діагностиці та лікуванні.

Хвороби печінки займають одне з перших місць за поширеністю і є п'ятою за частотою причиною смертності населення у багатьох розвинених країнах.

За даними ВООЗ, на хронічні дифузні ЗП страждає близько 30 % населення планети. У відповідності до інформації представленою ВООЗ ця цифра складає близько 2 млрд. людей. Останнє десятиріччя відзначається суттєвим зростанням патології печінки в Україні: поширеність хронічного гепатиту збільшилась у 2,2 рази, цирозу печінки – на 60 %.

Причиною патології печінки є гепатотропні віруси, екзогенні токсичні речовини (зловживання алкоголем або наркотиками, неконтрольоване вживання лікарських препаратів та ін.), порушення метаболічних процесів, імунного статусу, генетичні порушення.

В лікуванні захворювань печінки важлива рання діагностика та гальмування процесів жирового гепатозу, мінімального фіброзу при стеатогепатитах, помірного фіброзу та цирозу печінки з розвитком гепатоцелюлярної карциноми.

ЗП зазвичай діагностують у поєднанні із 2-3 хронічними хворобами, найчастіше це метаболічний синдром та цукровий діабет. Коморбідність потребує одночасного призначення більше 5 лікарських засобів, що збільшує метаболічне навантаження на печінку та у підсумку погіршує її стан. Вищевказане обумовило доцільність пошуку та дослідження полімодальних засобів, із фармакологічною дією на основні етіопатогенетичні ланки ЗП.

Перспективним об'єктом у цьому сенсі є Панкрео-Плант є зареєстрований як добавка дієтична для покращення функціонування підшлункової залози. Панкрео-Плант містить стандартизовану рослинну сировину, яка за складом біологічно-активних речовин може чинити полімодальний фармакологічний вплив на ЗП різного генезу включаючи коморбідні стани. Так як правильне застосування рослинних засобів чинить терапевтичну дію, яка характеризується малою токсичністю, м'якою дією, можливістю тривалого застосування, здатністю відносно швидко усувати симптоми загострення, попереджати рецидиви та сприяти одужанню.

У дисертаційній роботі представлені результати експериментального дослідження із застосування комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант при патології печінки токсичного, ішемічного генезу, та при коморбідному стані «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит».

Встановлено, що ефективність досліджуваного засобу обумовлена полімодальною фармакологічною дією його компонентів: кореню лопуха великого, коріння оману, трави реп'яшка аптечного, трави деревію звичайного, квіток ромашки аптечної, коріння кульбаби лікарської, трави козлятника лікарського, а саме потужною антиоксидантною, мембранопротекторною,

протизапальною дією, здатністю нормалізувати ліпідний, вуглеводний обмін та відновлювати функціональну активність печінки.

За результатами скринінгових досліджень з вибору дози засобу Панкрео-Плант, доведено, що оптимальною за протизапальною дією за умов карагенінового набряку є доза 72 мг/кг. На моделі зимозанового набряку підтверджена протизапальна дія засобу Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг, який у перші години експерименту достовірно перевищує препарати порівняння натрію диклофенак та кверцетин, що ймовірно свідчить про антиліпооксигеназний механізм дії.

За показником гострої токсичності засіб Панкрео-Плант при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у максимальній дозі, яку можна ввести тваринам таким шляхом – 10000 мг/кг, не чинить летальності та токсичного впливу, що дозволяє за класифікацією токсичності віднести засіб до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Гепатопротекторну активність засобу Панкрео-Плант досліджено на моделях ураження печінки різного генезу. За умов гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту встановлено, що Панкрео-Плант чинить виражену гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією коефіцієнту маси печінки, зниженням маркерних ферментів цитолізу, відновленням процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

Значною перевагою з рослинного засобу Панкрео-Плант перед препаратом порівняння силімавром є більш виражена здатність впливати на баланс ПОЛ-АОС із вірогідним зниженням як проміжних продуктів ПОЛ (ДК у 1,8 рази, $p < 0,01$), так і кінцевих (ТБК-реактанти у 1,9 рази, $p < 0,01$). Позитивний вплив на ендогенну антиокисну систему встановлено за відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення вмісту ВГ) і ферментативної ланки (збільшення активності каталази).

На наступному етапі вивчали ефективність Панкрео-Планту за умов відтворення гострої ішемії / реперфузії печінки із формуванням печінкової недостатності. Встановлено, що Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг виявляє значну

антиоксидантну дію, що верифікована за нормалізацією балансу ПОЛ-АОС (за показниками: ТБК-реактанти, ДК, ВГ, каталаза), відновленням білоксинтетичної функції печінки (загальний білок в 1,2 разу ($p < 0,05$) вище відносно групи контрольної патології, відновлення вмісту церулоплазміну) та показників вуглеводного обміну (глікоген у тканині печінки перевищив у 1,6 разу ($p < 0,05$) показник групи контрольної патології, глюкоза у крові у 1,3 рази ($p < 0,05$)). Встановлена антицитолітична дія Панкрео-Планту за зниженням маркерних ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ у сироватці крові у 1,8 рази та 2,3 рази ($p < 0,05$) відповідно та зменшення активності лужної фосфатази.

На моделі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту доведено, що введення Панкрео-Планту сприяло статистично значущій нормалізації балансу ПОЛ-АОС. Зареєстровано зниження ТБК-реактивів у сироватці крові у 1,8 рази (вірогідна різниця із контрольною патологією, критерій Манна-Уїтні) у гомогенаті печінки у 3 рази (вірогідна різниця із контрольною патологією, критерій Манна-Уїтні).

Антиоксидантну активність Панкрео-Планту верифіковано за збільшенням вмісту ВГ у гомогенаті печінки на 39 % відносно групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні). Панкрео-Плант знижував рівень ТБК-реактивів у сироватці крові ефективніше препарату порівняння силімарину у 1,5 разу (критерій Манна-Уїтні), у гомогенаті печінки у 2 разу (критерій Манна-Уїтні), підвищував пул ВГ у 1,1 рази (критерій Манна-Уїтні). За умов відтворення підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту у щурів, антиоксидантна дія Панкрео-Планту вірогідно перевищувала ефективність препарату порівняння силімарину.

Для з'ясування полімодальної дії засобу Панкрео-Плант було розроблено новий спосіб моделювання експериментального коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит», на що отримано Патент України.

Введення засобу Панкрео-Плант за умов відтворення коморбідної патології чинило вірогідний нормалізуючий вплив на всі досліджувані показники. Встановлено, що Панкрео-Плант має гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією коефіцієнта маси печінки у 1,3 рази ($p < 0,01$) відносно групи контрольної патології, антицитолітичною дією, що встановлено за вірогідним зниженням активності маркерних ферментів цитолізу АлАТ (у 1,8 рази, $p < 0,01$) та АсАТ (у 1,9 рази, $p < 0,01$) та ферменту, що характеризує запальну реакцію та холестаза – лужної фосфатази (у 1,8 рази, $p < 0,01$).

Антиоксидантна дія Панкрео-Планту реалізувалася за трьома напрямками: зменшенням продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів на 48-60 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології); відновленням ферментативної ланки АОС (збільшення активності каталази на 50 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології); відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення пулу ВГ на 62-85 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології).

Введення Панкрео-Планту тваринам із коморбідною патологією сприяло вірогідному зменшенню триацилгліцеринів у сироватці крові на 24 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології, що свідчить про нормалізацію процесів ліполізу. На відміну від препарату порівняння силімарину, Панкрео-Плант чинить вірогідну нормалізуючу дію на вуглеводний обмін, знижує у 1,2 рази ($p < 0,01$) вміст глюкози, у 1,5 рази ($p < 0,01$) рівень глікозильованого гемоглобіну відносно тварин групи контрольної патології.

Панкрео-Плант чинить полімодальний фармакологічний вплив, а саме антицитолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує показники вуглеводного та ліпідного обміну. За умов коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит» ефективність Панкрео-Планту вірогідно перевищує дію препарату порівняння силімарину.

Таким чином засіб Панкрео-Плант за умов ураження печінки різного генезу (токсичний гострий та підгострий, травматично-ішемічний,

коморбідний стан) чинить значну гепатопротекторну дію, що перевищує ефективність референс-препарату силімарину. Панкрео-Плант може бути перспективним засобом у терапії ЗП різного генезу включаючи коморбідні стани.

Ключові слова: Панкрео-Плант, лікарська рослинна сировина, захворювання печінки, коморбідність, полімодальна дія.

Список публікацій здобувача:

1. Трутаєва Л. М. Вплив засобу Панкрео-Плант на гістологічні показники печінки за умов гострого токсичного гепатиту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 3 (37). С. 328–335. DOI: 10.14739/2409-2932.2021.3.239497 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
2. Tsubanova N., Trutaieva L. Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia. *Čes. slov. Farm.* 2021. Vol. 70. P. 100–106. <https://doi.org/10.5817/CSF2021-3-100> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
3. Tsubanova N., Trutaieva L. Influens of the herbal remedy Pancreo-Plant on conditions of acute toxic hepatitis on the functional activity of the liver and peroxidation processes. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 2. P. 25–34. (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
4. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Протизапальна активність комбінованого рослинного засобу «Панкрео-Плант». *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021. Том 15, №5. С. 305–312. DOI:10.33250/15.05.305 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

5. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М., Трутаєв С. І. Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології: патент на корисну модель № 151983 Україна. № u 2021 01788; заявл. 05.04.2021; опубл. 12.10.2022, Бюл. № 41. (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).
6. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Медико-соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 184–186.
7. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-Плант. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: V Міжнар. наук.–практ. конф., 11 – 12 березня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 847.
8. Трутаєва Л. Н., Цубанова Н. А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *Theory, Practice and Science: XXIII International science and practical conference*, 27–30 April 2021., Tokyo, Japan. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2021. P. 343–345.
9. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: наук.–практ. Internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, 20–21 жовтня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 143.
10. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Аналіз фармацевтичного ринку України препаратів групи A05B «Препарати, що застосовуються у разі

захворювань печінки, ліпотропні препаратів». *Science, trends and perspectives of development*: The VII International science and practical conference, 21–23 February 2022., Budapest, Hungary. The European Conference, 2022. P. 197–200.

ANNOTATION

Trutayeva L. M. Study of the hepatoprotective effect of the multicomponent Pancreo-Plant product under the conditions of liver pathologies of various genesis – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree by specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental generalization of the optimization of treatment of liver diseases of various genesis, including the comorbid condition «metabolic syndrome – type 2 diabetes mellitus – drug-induced hepatitis».

Liver diseases remain one of the problematic issues of internal medicine, despite the achievements of modern science and practice. The high prevalence of liver disease, the non-specificity of clinical manifestations, the lack of a single etiological verification cause difficulties in diagnosis and treatment.

Liver diseases occupy one of the first places in terms of prevalence and are the fifth most common cause of mortality in many developed countries.

According to the WHO, about 30 % of the world's population suffers from chronic diffuse arthritis. According to the information presented by the WHO, this figure is about 2 billion people. The last decade of 10 years has been marked by a significant increase in liver pathology in Ukraine: the prevalence of chronic hepatitis has increased by 2,2 times, liver cirrhosis by 60 %.

The cause of liver pathology is hepatotropic viruses, exogenous toxic substances (abuse of alcohol or drugs, uncontrolled use of medicines, etc.), disorders of metabolic processes, immune status, genetic disorders.

In the treatment of liver diseases, early diagnosis and inhibition of the processes of fatty hepatosis, minimal fibrosis in steatohepatitis, moderate fibrosis and liver cirrhosis with the development of hepatocellular carcinoma are important.

Liver disease is usually diagnosed in combination with 2-3 chronic diseases, most often it is metabolic syndrome and diabetes. Comorbidity requires the simultaneous prescription of more than 5 drugs, which increases the metabolic load on the liver and ultimately worsens its condition. The above determined the expediency of the search and research of polymodal means with a pharmacological effect on the main etiopathogenetic links of liver disease.

A promising object in this sense is Pancreo-Plant, which is registered as a dietary supplement for improving the functioning of the pancreas. Pancreo-Plant contains standardized plant raw materials, which, due to the composition of biologically active substances, can have a polymodal pharmacological effect on PG of various genesis, including comorbid conditions. Since the correct use of herbal remedies has a therapeutic effect, which is characterized by low toxicity, a mild effect, the possibility of long-term use, the ability to relatively quickly eliminate the symptoms of exacerbation, prevent relapses and promote recovery.

The dissertation presents the results of an experimental study on the use of the combined herbal remedy Pancreo-Plant in liver pathology of toxic, ischemic origin, and in the comorbid condition «metabolic syndrome – type 2 diabetes mellitus – medicinal hepatitis».

It was established that the effectiveness of the researched product is due to the polymodal pharmacological action of its components: burdock root, oleander root, horsetail herb, yarrow herb, chamomile flowers, dandelion root, and fennel herb, namely powerful antioxidant, membrane-protective, anti-inflammatory action, the ability to normalize lipid and carbohydrate metabolism and restore the functional activity of the liver.

According to the results of screening studies on the selection of the Pancreo-Plant dose, it has been proven that the optimal anti-inflammatory effect under the conditions of carrageenan edema is a dose of 72 mg/kg. The anti-inflammatory effect of Pancreo-Plant at a dose of 72 mg/kg was confirmed on the zymosan edema model, which in the first hours of the experiment significantly exceeds the comparison drugs diclofenac sodium and quercetin, which probably indicates an antilipooxygenase mechanism of action.

According to the indicator of acute toxicity, the Pancreo-Plant product, when administered intragastrically at a maximum dose of 10.000 mg/kg, which can be administered to animals in this way, does not cause lethality or toxic effects, which allows the product to be classified as class V of toxicity «Practically non-toxic substances».

Hepatoprotective activity of Pancreo-Plant was studied on models of liver damage of various genesis. Under the conditions of acute toxic tetrachloromethane hepatitis, it was established that Pancreo-Plant exerts a pronounced hepatoprotective effect, which is verified by the normalization of the liver mass ratio, the reduction of marker enzymes of cytolysis, the restoration of the processes of bile formation and bile secretion.

A significant advantage of the herbal remedy Pancreo-Plant over the comparison drug silymarin is a more pronounced ability to influence the balance of LPO-AOS with a probable decrease in both intermediate LPO products (DC by 1,8 times, $p < 0,01$) and final products (TBA-reactants by 1,9 times, $p < 0,01$). A positive effect on the endogenous antioxidant system was established by restoring the non-enzymatic link of AOS (increasing the content of GSH) and the enzymatic link (increasing the activity of catalase).

At the next stage, the effectiveness of Pancreo-Plant was studied under the conditions of reproduction of acute ischemia / reperfusion of the liver with the formation of liver failure. It has been established that Pancreo-Plant in a dose of 72 mg/kg has a significant antioxidant effect, which is verified by the normalization of the LPO-AOS balance (according to indicators: TBA-reactants, DC, GSH,

catalase), restoration of the liver's biloxintetic function (total protein in 1,2 times ($p < 0,05$) higher compared to the control pathology group, restoration of ceruloplasmin content) and indicators of carbohydrate metabolism (glycogen in the liver tissue exceeded 1,6 times ($p < 0,05$) the indicator of the control pathology group, blood glucose in 1,3 times ($p < 0,05$). The anticytolytic effect of Pancreo-Plant was established by reducing cytolysis marker enzymes ALT and AST in blood serum by 1,8 times and 2,3 times ($p < 0,05$), respectively, and decreasing activity alkaline phosphatase.

On the model of subacute ethanol-tetrachloromethane hepatitis, it was proven that the introduction of Pancreo-Plant contributed to a statistically significant normalization of the LPO -AOS balance. A 1,8-fold decrease in TBA-reactants in blood serum (probable difference with control pathology, Mann-Whitney test) was recorded in the liver homogenate by 3 times (probable difference with control pathology, Mann-Whitney test).

The antioxidant activity of Pancreo-Plant was verified by increasing the content of GSH in the liver homogenate by 39 % compared to the control pathology group (Mann-Whitney test). Pancreo-Plant reduced the level of TBA-reactants in blood serum more effectively than the preparation of comparison of silymarin by 1,5 times (Mann-Whitney criterion), in the liver homogenate by 2 times (Mann-Whitney criterion), increased the GSH pool by 1,1 times (criterion Mann-Whitney). Under the conditions of reproduction of subacute ethanol-tetrachloromethane hepatitis in rats, the antioxidant effect of Pancreo-Plant probably exceeded the effectiveness of the comparative drug silymarin.

To find out the polymodal effect of Pancreo-Plant, a new method of modeling the experimental comorbid condition «metabolic syndrome – diabetes mellitus – medicinal hepatitis» was developed, for which a Patent of Ukraine was obtained.

Administration of the Pancreo-Plant remedy under the conditions of reproduction of comorbid pathology had a probable normalizing effect on all the studied indicators. It was established that Pancreo-Plant has a hepatoprotective effect, which was verified by the normalization of the liver weight ratio by 1,3 times

($p < 0,01$) relative to the group of control pathology, an anticytolytic effect, which was established by a probable decrease in the activity of marker enzymes of cytolysis of ALT (in 1,8 times, $p < 0,01$) and AST (1,9 times, $p < 0,01$) and the enzyme that characterizes the inflammatory reaction and cholestasis – alkaline phosphatase (1,8 times, $p < 0,01$).

The antioxidant effect of Pancreo-Plant was implemented in three directions: reduction of LPO products (TBA-reactants by 48-60 %, $p < 0,01$, relative to control pathology); restoration of the enzymatic link of AOS (increase in catalase activity by 50 %, $p < 0,01$, relative to the control pathology); restoration of the non-enzymatic link of AOS (increase in the pool of VH by 62-85 %, $p < 0,01$, relative to the control pathology).

Administration of Pancreo-Plant to animals with comorbid pathology contributed to a probable decrease of triacylglycerols in blood serum by 24 %, $p < 0,01$, relative to the control pathology, which indicates the normalization of lipolysis processes. In contrast to the comparative drug silymarin, Pancreo-Plant exerts a probable normalizing effect on carbohydrate metabolism, reduces the glucose content by 1,2 times ($p < 0,01$), and by 1,5 times ($p < 0,01$) the level of glycosylated hemoglobin relative to animals of the control pathology group.

Pancreo-Plant exerts a polymodal pharmacological effect, namely anticytolytic, anti-inflammatory, antioxidant effect, normalizes indicators of carbohydrate and lipid metabolism. Under the conditions of comorbid pathology «metabolic syndrome - diabetes mellitus - medicinal hepatitis», the effectiveness of Pancreo-Plant probably exceeds the effect of the comparative drug silymarin.

Thus, Pancreo-Plant has a significant hepatoprotective effect under conditions of liver damage of various genesis (toxic acute and subacute, traumatic-ischemic, comorbid condition), which exceeds the effectiveness of the reference preparation silymarin. Pancreo-Plant can be a promising tool in the therapy of liver disease of various genesis, including comorbid conditions.

Key words: Pancreo-Plant, medicinal plant material, liver disease, comorbidity, polymodal action.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)	
1.1 Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу захворювань печінки	26
1.2 Особливості фармакотерапії захворювань печінки, переваги та недоліки існуючих гепатопротекторів	31
1.3 Лікарські рослини та їх біологічно активні речовини, що чинять гепатопротекторну дію.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
РОЗДІЛ 3. СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОЇ ДОЗИ, ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ТОКСІКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ	
3.1. Пошук оптимальної дози полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за протизапальною дією за умов гострого карагенінового запалення.....	62
3.2. Вивчення протизапальної дії засобу Панкрео-Плант на моделі зимозанового набряку	65
3.3. Дослідження гострої токсичності засобу Панкрео-Плант.....	67
Висновки до розділу 3	69
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ	
4.1. Вивчення фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту.....	71
4.2. Дослідження впливу Панкрео-Плант на моделі підгострого етанол- тетрахлорметанового гепатиту	78
4.2.1 Вплив Панкрео-Плант на клінічні та біохімічні	

показники на тлі експериментального гепатиту.....	78
4.2.2 Гістологічне дослідження печінки та підшлункової залози за умов підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту.....	83
Висновки до розділу 4	114
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ ЗА УМОВ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОМОРБІДНОГО СТАНУ «МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ – ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – ГОСТРИЙ ПАРАЦЕТАМОЛОВИЙ ГЕПАТИТ»	116
5.1. Дослідження фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострої ішемії-реперфузії печінки	116
5.2. Вивчення впливу засобу Панкрео-Плант за умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит»	124
Висновки до розділу 5	131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	135
ВИСНОВКИ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162
ДОДАТКИ.....	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСЕ2 – ангіотензинперетворюючого ферменту 2;
АлАТ – аланінамінотрансфераза;
АОС(3) – антиоксидантна система (захист);
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
АФК – активні форми кисню;
ВГ – відновлений глутатіон;
ВР – вільні радикали;
ВРО – вільно радикальне окиснення;
ГГТП – гаммаглутамілтранспептидаза
ГПН – гостра печінкова недостатність;
ДК – дієнові кон'югати;
ЗП – захворювання печінки;
КМП – коефіцієнт маси печінки;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛРС – лікарська рослинна сировина;
ЛФ – лікарська форма;
МС – метаболічний синдром;
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки;
ПА – протизапальна активність;
ПО – панкреатичні островки;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
СОД – супероксиддисмутаза;
ТБК-реактанти – активні продукти тіобарбітурової кислоти;
ХЗП – хронічні захворювання печінки
ЦД – цукровий діабет.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання печінки є глобальною медико-соціальною проблемою, вони значно розповсюджуються, мають велику схильність прогресування до термінальної стадії ураження печінки із високими показниками летальності (Caraceni P., 2021) [1]. Триваюча епідемія ожиріння та дедалі більше визнання метаболічного синдрому, за даними (Murag S., 2021) [2] є одним із основних предикторів зростання кількості захворювань печінки, і в першу чергу зростанню поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки, найпоширенішої форми захворювання печінки в усьому світі. ЗП пов'язані із великим економічним тягарем госпіталізацій, включаючи зміни тенденцій у трансплантації печінки та розвитком соціальних проблем. Особливо слід відзначити, що кількість ЗП зросла у 5 разів за останні два десятиріччя і показує стійку тенденцію до щорічного збільшення (Allen A.M., 2018) [3]. ЗП найчастіше виявляють випадково у коморбідних хворих, і на сьогодні встановлено позитивний кореляційний зв'язок між метаболічним синдромом і/або цукровим діабетом і/або серцево-судинними захворюваннями та ЗП. (Lomonaco R., 2021) [4] зазначає, що пацієнтам на МС, ЦД та серцево-судинні захворювання необхідно обов'язково проводити дослідження активності аланінамінотрансферази та ультразвукове дослідження печінки на виявлення ЗП, щонайменше один раз на рік. Ці рекомендації, ще у 2019 році підтримала Американська діабетична асоціація (ADA) через те, що навіть у високорозвинутих країнах із високим рівнем превентивної медицини, як наприклад, у США справжня поширеність ЗП залишається неясною. Встановлення масштабів епідемії на ЗП було б першим кроком до розробки оптимальної політики охорони здоров'я. Важливо підкреслити, що фокус скринінгу при ЗП полягає в тому, щоб виявити пацієнтів з фіброзом печінки в період компенсованого перебігу захворювання, коли фармакотерапевтичне втручання потенційно може запобігти прогресуванню до декомпенсованого цирозу [5-7].

Критичне погіршення ситуації відбулося із початком пандемії COVID-19, коли стало відомо що, по-перше, пацієнти із ЗП мають більш високі ризики смерті, наприклад, смертність склала 32 % у пацієнтів з цирозом у порівнянні з 8 % у пацієнтів без нього ($p < 0,001$) (Wong Y.J., 2021) [8]; по-друге вірус SARS-CoV-2, як виявилось, індукує розвиток печінкової патології, причому, більш ніж у 60 % це тимчасові відхилення біохімічних показників печінки (збільшення активності АлАТ, АсАТ, прямого білірубіну, які у 14 % переходять у стійкі порушення із розвитком ЗП (Ding Z.Y., 2021; Kim D., 2021) [9,10].

У зв'язку з вищенаведеним, оптимізація терапії ЗП, зниження швидкості її прогресування, можливості уникнути поліпрагмазії через застосування комбінованих препаратів із полімодальною фармакологічною дією є актуальним питанням медико-фармацевтичної галузі.

Незважаючи на наявність на світовому фармацевтичному ринку лікарських засобів для лікування ЗП, всі вони мають ряд недоліків. Так, наприклад, есенціальні фосфоліпіди можуть викликати розвиток холестазу, а при пероральному застосуванні характеризуються низькою біодоступністю [11,12]; препарати розторопші мають, в першу чергу, антиоксидантну дію, і значно менш виражені інші фармакологічні активності [13]. Антраль – містить іони алюмінію у своєму складі, що може негативно впливати на організм при тривалому застосуванні [14], та ін.

Перераховані вище факти обумовлюють доцільність вивчення та впровадження нових ефективних лікарських засобів, які будуть чинити багатоспрямовану фармакологічну дію, включати до свого складу стандартизовану сировину лікарських рослин і будуть мати низьку токсичність.

Перспективним з цієї точки зору можна вважати фітокомпозицію Панкрео-Плант, до складу якої входить стандартизована лікарська сировина кореня лопуха великого, кореневищ і коренів оману, трави париля звичайного, деревію звичайного, квіток ромашки лікарської, коренів кульбаби лікарської,

трави козлятника лікарського. На даний час Панкрео-Плант використовується як добавка дієтична до раціону харчування (виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка», м. Харків), для нормалізації функції підшлункової залози та поліпшення процесу травлення. Аналіз складових засобу Панкрео-Плант дозволяє припустити наявність у нього гепатопротекторної дії.

Таким чином, фармакологічне дослідження засобу Панкрео-Плант для лікування ЗП є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

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», № державної реєстрації НДР: 0114U000956). Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження. *Метою* дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності застосування комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант для терапії захворювань печінки різного генезу.

Для досягнення цієї мети поставлені такі *завдання*:

1. Провести скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози засобу Панкрео-Плант за протизапальною дією.
2. Вивчити гостру токсичність полікомпонентного засобу Панкрео-Плант.
3. Дослідити ефективність засобу Панкрео-Плант на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів.
4. Вивчити дію досліджуваного засобу за умов експериментального підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту у щурів. Оцінити вплив засобу Панкрео-Плант на морфологічний стан печінки та підшлункової залози.
5. Дослідити фармакологічну активність засобу Панкрео-Плант за умов гострої ішемії-реперфузії печінки.

6. Провести дослідження впливу засобу Панкрео-Плант за умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит».

Об'єкт дослідження: фармакокорекція захворювань печінки різного генезу.

Предмет дослідження: фармакологічні властивості засобу Панкрео-Плант за умов експериментальних моделей захворювань печінки різної етіології та коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит».

Методи дослідження.

Фармакологічні (моделювання карагенінового та зимозанового запалення, гострий тетрахлорметановий гепатит, підгострий етанол-тетрахлорметановий гепатит, гостра ішемія-реперфузія печінки, коморбідний стан «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит»), біохімічні (визначення активності каталази, вміст відновленого глутатіону, реактантів тіобарбітурової кислоти, дієнових кон'югантів, загального гемоглобіну, глікогену, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, загального білку, церулоплазміну, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, триацилгліцеринів, жовчних кислот, холестеролу), клінічні (динаміка маси тіла, визначення швидкості секреції жовчі, загального об'єму жовчі), токсикологічні (вивчення гострої токсичності), гістологічні (дослідження морфологічного стану печінки та підшлункової залози), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування засобу Панкрео-Плант для терапії захворювань печінки різного генезу, у тому числі при супутніх патологіях.

Отримано нові дані щодо вибору оптимальної дози засобу Панкрео-Плант, яка становить 72 мг/кг за протизапальною активністю на моделі карагенінового запалення. Ймовірну антиліпооксигеназну дію засобу Панкрео-Плант підтверджено за умов зимозанового набряку. У дозі 72 мг/кг

засіб Панкрео-Плант вірогідно перевищував ефективність кверцетину (5 мг/кг) у перші 0,5 та 1 год ($p<0,05$) та натрію диклофенак у перші 0,5 год запалення ($p<0,05$).

Вперше вивчено гостру токсичність засобу Панкрео-Плант. За умов внутрішньошлункового введення у максимальній дозі, яку можна ввести тваринам таким шляхом – 10000 мг/кг, засіб не чинив токсичної дії, що дозволяє за класифікацією токсичності віднести його до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Доведено, що засіб Панкрео-Плант, вірогідно знижує клінічну симптоматику гострого тетрахлорметанового гепатиту, що верифіковано за нормалізацією коефіцієнту маси печінки, зниженням маркерних ферментів цитолізу, відновленням процесів жовчоутворення та жовчовиділення. Значною перевагою Панкрео-Плант перед препаратом порівняння силімавром є його здатність вірогідно ефективніше відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС. Панкрео-Плант знижував вміст ДК у 2,2 рази ($p<0,01$) і ТБК-реактивів у 1,8 рази ($p<0,01$) у печінці відносно групи контрольної патології, тим часом як силімарин знижував відповідні процеси пероксидації зі значно меншою ефективністю: ДК – у 1,5 рази ($p<0,05$), ТБК-реактивів у 1,5 рази ($p<0,05$).

За умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту встановлено аналогічні переваги засобу Панкрео-Плант перед препаратом порівняння силімавром за вірогідним зменшенням оксидативного стресу. На рівні препарату порівняння досліджуваний засіб нормалізував інтегральні показники – маса печінки, активність ферментів цитолізу АлАт та АсАТ.

Проведені гістологічні дослідження дозволили встановити, що підгостра етанол-тетрахлорметанова інтоксикація індукувала значне ушкодження не лише печінки, але і підшлункової залози. Гістологічні дослідження підтвердили, що лікування рослинним засобом Панкрео-Плант вірогідно (критерій Манна-Уїтні) на 43 % знижував некроз гепатоцитів, на 28 % знижував жирову дистрофію гепатоцитів, тоді як для препарату порівняння,

це було 15 % та 23 % відповідно. Вперше вивчено стан підшлункової залози при етанол-тетрахлорметановом гепатиті, яка також зазнає значного ушкодження із зниженням у 1,1 рази β -клітин, появою різних за розміром осередків порушення ацинарного рисунку екзокринної паренхіми і дисоціації ацинарних клітин. На відміну від силімарину, який практично не нормалізував стан клітин підшлункової залози, введення тваринам засобу Панкрео-Плант сприяло значному відновленню структури ацинарних клітин та зберігало кількість β -клітин на рівні фізіологічної норми інтактних тварин.

Вперше встановлено гепатопротекторну дію засобу Панкрео-Планту за умов гострої ішемії-реперфузії печінки, що складається із значної антицитолітичної дії, вірогідного зниження активності ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ у сироватці крові у 1,8 рази та 2,3 рази ($p < 0,05$) відповідно; здатності попереджувати розвиток синдрому холестазу із зниженням активності лужної фосфатази у 1,7 рази ($p < 0,05$) відносно тварин групи контрольної патології та чинити потужну антиоксидантну дію. За впливом на баланс ПОЛ-АОС показники вуглеводного обміну Панкрео-Плант вірогідно перевищували вплив силімарину.

Вперше розроблено спосіб моделювання експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит». Доведено, що засіб Панкрео-Плант чинив гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією коефіцієнта маси печінки у 1,3 рази ($p < 0,01$) відносно групи контрольної патології, антицитолітичною дією (зниження активності АлАТ у 1,8 рази ($p < 0,01$) та АсАТ у 1,9 рази ($p < 0,01$)); зменшенням запальної реакції та холестазу (зниження активності лужної фосфатази у 1,8 рази ($p < 0,01$)). Встановлено, що антиоксидантна дія Панкрео-Планту реалізується за трьома напрямками:

1. Зменшенням продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів на 48-60 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології);
2. Відновленням ферментативної ланки АОС (збільшення активності каталази на 50 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології);

3. Відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення пулу ВГ на 62-85 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології).

На відміну від препарату порівняння силімарину Панкрео-Плант чинив потужний нормалізуючий ефект на показники вуглеводного обміну, нормалізував рівень глюкози (зменшення концентрації на 26 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології); та глікозильованого гемоглобіну (зменшення рівня на 37 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології). Введення Панкрео-Планту сприяло вірогідному зменшенню триацилгліцеринів у сироватці крові на 24 % ($p < 0,01$) відносно контрольної патології, що свідчить про нормалізацію процесів ліполізу. За умов коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит» ефективність Панкрео-Планту вірогідно перевищувала дію препарату порівняння силімарину.

Доведено, що на моделях ураження печінки різного генезу засіб Панкрео-Плант чинив полімодальний фармакологічний вплив, виявляв антицитолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізував показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані в дисертаційній роботі експериментальні дані доводять наявність полімодальної фармакологічної активності комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант за умов ураження печінки різного генезу (токсичні, алкогольні, ішемічні, коморбідні). Доведена наявність у значної антиоксидантної, антицитолітичної, протизапальної дії, здатність нормалізувати вуглеводний та ліпідний обмін, що поряд із низькою токсичністю обумовлюють ефективність засобу при терапії захворювань печінки.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес: кафедри загальної та клінічної фармації Дніпропетровського державного медичного університету (протокол № 9 від 18 травня 2021 р.); кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол №26 від 26 травня 2021 р.); кафедри

терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (протокол №6 від 01 травня 2021 р.).

Практична значимість підтверджена патентом України на корисну модель №151983 «Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології», від 12.10.2022 року.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувач є автором основної ідеї роботи. Особисто автором виконано інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, проаналізовано та узагальнено доступні дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми, сформульовано мету та завдання дослідження.

Автор особисто виконав переважну більшість експериментальної роботи, самостійно провів аналіз, систематизацію та статистичну обробку одержаних результатів, написав текст дисертації. Гістологічні дослідження проведено за консультативної підтримки та під керівництвом ст. н. с. ННПФ НФаУ Лар'яновської Ю.Б.

Співавтором наукових праць є науковий керівник. У опублікованих наукових працях, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: Міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology», (м. Харків, 2021 р.); V Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», (м. Харків, 2021 р.); XXIII International science and practical conference «Theory, Practice and Science», (Tokyo, Japan, 2021); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної

фармакології ПКСФ НФаУ «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy» (м. Харків, 2021 р.); The VII International science and practical conference «Science, trends and perspectives of development», (Budapest, Hungary, 2022).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляд літератури, огляд матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, списку використаних літературних джерел, додатки. Обсяг основного тексту дисертації складає 154 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями та 47 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 217 найменувань, з яких 25 кирилицею та 192 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

(Огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу захворювань печінки

Патологія печінки займає чільне місце серед основних причин захворюваності, зниження працездатності та смертності населення як в Україні, так і у світі. За даними медичної статистики кількість зареєстрованих захворювань печінки щорічно зростає, що корелює із значним збільшенням вживання ліків, які є у більшості ксенобіотиками для організму; небажаними аліментарними звичками (збільшення осіб із ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та ін.), вірусними викликами (пандемія вірусу SARS-CoV-2, який є не таргетним для печінки, але ускладнює перебіг ЗП), екологічними проблемами тощо. Згідно з національною статистикою Великобританії ЗП посідають п'яте місце за поширеністю серед причин смерті. Хвороби печінки визнані другою провідною причиною смертності серед усіх захворювань органів травлення у США. Сьогодні експерти стверджують, що більше 30 % дорослого населення Землі страждає тими чи іншими ЗП [15-17].

На Азіатсько-Тихоокеанський регіон приходить близько 65 % смертей від хвороб печінки в світі. Летальні випадки реєструються при тяжкому перебігу гепатоцелюлярної карциноми у 73 %, при цирозі печінки відповідно у 54 %, при вірусних гепатитах – близько 20 % [18,213].

В Україні, офіційна медична статистика не відображає реальної картини захворюваності через надзвичайно низьку відповідальність більшості населення, що звертається за медичною допомогою у запущених, тяжких ситуаціях, коли патологія печінки зі стеатозу переходить до стадії гепатиту або цирозу, або гепатоцелюлярної карциноми [19]. Єдиним дієвим напрямком допомоги таким пацієнтам є трансплантація печінки, але ця процедура

дороговартісна та не доступна для більшості хворих. Тому недооцінення поширення хвороб печінки в Україні, як і в усьому світі, є значною соціо-медичною проблемою.

Серед етіопатогенетичних факторів ризику розвитку захворювань печінки відокремлюють модифіковані та немодифіковані, які схематично представлені на рис. 1.1.

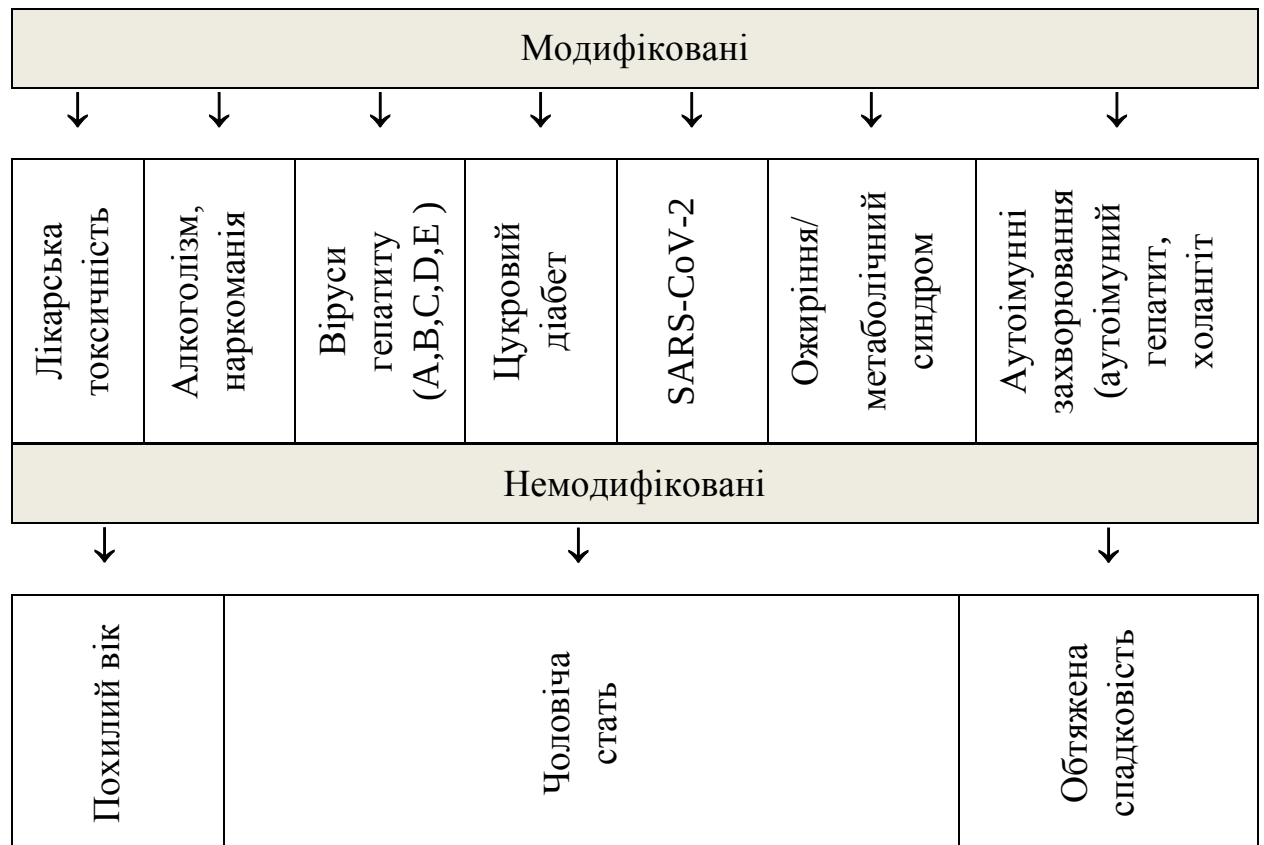


Рис.1.1 Етіопатогенетичні фактори ризику розвитку захворювань печінки

У патогенезі ЗП провідною ланкою є розвиток оксидативного стресу. Утворені вільні радикали порушують структурно-функціональну цілісність та властивості мембран гепатоцитів, мітохондрій та інших органел клітини (підвищення в'язкості та проникності мембран, порушення функцій мітохондрій, втрата внутрішньоклітинного іонного гомеостазу та частково – бар'єрної функції).

Активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні пригнічення адаптаційних реакцій системи антиоксидантного захисту організму супроводжується прискоренням апоптозу гепатоцитів і призводить до системної мембранопатії з розвитком синдрому регенераторнопластичної недостатності гепатоцитів, порушенням бар'єрної та детоксичної функцій та запалення. Окислювальний стрес виникає внаслідок невідповідності прооксидантних та антиоксидантних ресурсів клітини і є провідним патогенетичним компонентом у розвитку цитолітичного синдрому, який визначає активність запального процесу у печінці та потребує призначення адекватної гепатопротекторної терапії. Ушкодження ліпідних шарів мембран, пов'язані зі зміною їхньої в'язкості, як правило, пов'язані з активацією ПОЛ та виснаженням внутрішньоклітинних запасів АТФ у мітохондріях [20, 21].

При цьому виходять у кров як ферменти цитолізу (АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГГТП), так і ферменти біліарного полюса мембран гепатоцитів (ГГТП, лужна фосфатаза, лейцинопептидаза ЛАП, 5-нуклеотидаза). Цитоліз, викликаний ПОЛ, пояснюється наступними механізмами: вільні радикали (супероксидний радикал, гідроксильний радикал, синглетний кисень та інші агресивні окиснювачі) на тлі низької активності ферментів АОЗ (каталази, СОД, глутатіонпероксидази та ін.) і концентрації вітаміну Е викликають спочатку оборотні зміни ліпідного шару клітинних мембран, підвищуючи їх проникність (рис. 1.2).

При ініціації і накопиченні продуктів ПОЛ, що триває, настає деструкція мембран, внутрішньоклітинних органел і загибель клітини в цілому; комплексні сполуки продуктів ПОЛ з білками, що утворюються, зумовлюють зміни фізико-хімічних властивостей білкових структур клітинних мембран, а також зміну структури та зниження каталітичної активності білків ферментів, що призводить до деградації гепатоциту. У ході численних досліджень встановлено роль ПОЛ в ураженні печінки, доведено взаємозв'язок оксидативного стресу з продукцією цитокінів, розвитком фіброзу, що є однотипним при усіх ураженнях печінки. Під дією ВРО змінюються

При патології печінки внаслідок енергодефіциту знижується активність ферментів антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, каталази) та одночасно зменшується кількість практично всіх водо- та жиророзчинних антиоксидантів. Активність глутатіонпероксидази вже на ранніх стадіях захворювань знижена майже вдвічі порівняно з такою у здорових осіб і має тенденцію до подальшого зменшення у міру прогресування захворювання. У такій ситуації відзначається вищий ризик збільшення рівня трансаміназ. При виснаженні пулу антиоксидантів ПОЛ набуває неконтрольованого характеру та викликає прогресуюче пошкодження гепатоцитів, їх загибель і, як наслідок, зниження функціональної активності печінки [25].

Важливе значення у зміну основних парадигм етіопатогенезу ЗП внесла пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2. Як відомо сьогодні, за даними різних авторів від 2 % до 60 % пацієнтів із COVID-19, або постковідним синдромом потребують консультації гепатолога через розвиток або ускладнення перебігу ЗП. Виражена дисфункція печінки спостерігається у 14-53 % пацієнтів із COVID-19, особливо у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, для яких це може бути гострим ураженням печінки [26,27].

Ушкодження печінки при COVID-19 може бути пов'язано з прямою цитопатичною дією вірусу, неконтрольованою імунною реакцією, сепсисом або медикаментозним ураженням печінки. Передбачуваний механізм проникнення вірусу здійснюється через рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2, які у достатній кількості присутні в альвеолярних клітинах 2 типу. Встановлено, що рецептори ACE2 експресуються у шлунково-кишковому тракті, ендотелії судин та холангіоцитах печінки. Вплив COVID-19 на основне хронічне захворювання печінки вимагає детальної оцінки, і оскільки даних у даний час не вистачає, необхідні подальші дослідження в цій галузі [26].

Аналізуючи все зазначене вище бачимо, що основними ланками патогенезу печінки є оксидативний стрес, запалення, синдром цитолізу,

порушення функції активності печінки, синтез жовчі, порушення мікроциркуляції, деструкція гепатоцитів [28].

1.2 Особливості фармакотерапії захворювань печінки, переваги та недоліки існуючих гепатопротекторів.

Лікування пацієнтів із захворюваннями печінки повинно бути комплексним і задіяти всі ланки патогенезу. При виборі стратегії фармакотерапії захворювань печінки повинні бути враховані всі чинники патогенезу та назначене ефективне лікування.

Аналіз ринку лікарських засобів групи A05B «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати», за даними Державного реєстру лікарських засобів, показав, що сьогодні в Україні зареєстровано 63 найменування лікарських вітчизняного та закордонного виробництва [29,217].

Слід відзначити, що, як показано на рис. 1.3, 60 % складають лікарські засоби закордонного виробництва. Також проведений аналіз дозволив встановити надзвичайно низький відсоток оригінальних препаратів. Переважна більшість лікарських засобів групи A05B «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» це генеричні ліки, що у процентному співвідношенні представлено на рис. 1.4.

Зареєстровані лікарські препарати групи A05B «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» можна поділити на 5 основних груп: есенціальні фосфоліпіди; амінокислоти; синтетичні ЛП; засоби на основі рослинної сировини (розторопша, артишок) .

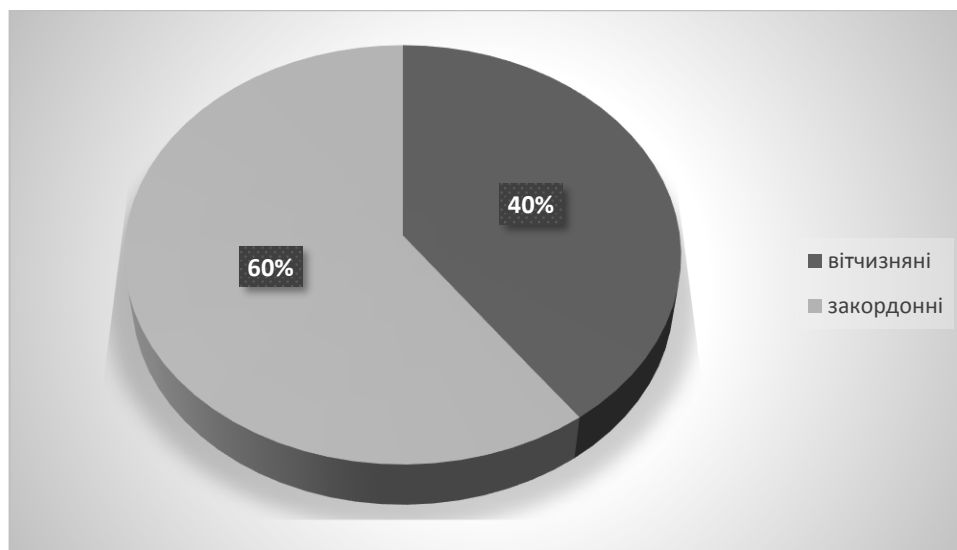


Рис.1.3 Співвідношення виробників групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати»

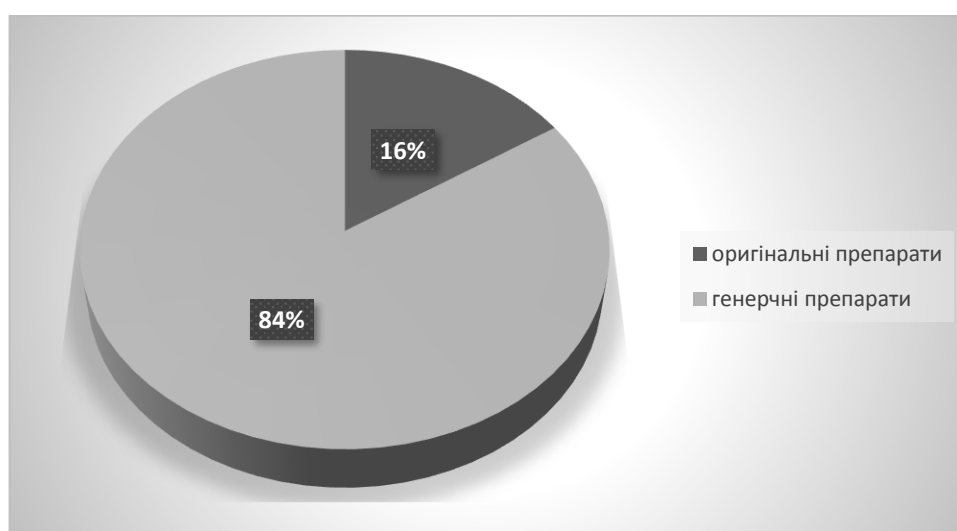


Рис. 1.4 Співвідношення оригінальних та генеричних препаратів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати»

Зареєстровані лікарські засоби мають низку протипоказань, побічну дію, що представлено в табл. 1.1. Також слід зазначити, що при виборі есенціальних фосфоліпідів часто не вдається досягти стабілізації печінкового пошкодження, лише зміцнюючи мембрани гепатоциту шляхом введення фосфоліпідів; у ряді випадків фосфоліпіди можуть індукувати розвиток холестазу.

Аналіз фармакологічного профілю лікарських препаратів для терапії захворювань печінки

МНН / діюча речовина / торгова назва	Показання	Протипоказання, побічна дія
1	2	3
Есенціальні фосфоліпіди		
Фосфатидилхолін із соєвих бобів: Есслівер форте, Есенціале Н, Есенціале форте Н, Лесфаль	Неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, перед- та після-операційне лікування, токсикоз у вагітних, псоріаз, радіаційний синдром.	Підвищена чутливість до компонентів препарату. При застосуванні високих доз препарату можливі порушення з боку шлунково-кишкового тракту – діарея. В окремих випадках можуть виникнути реакції гіперчутливості, висипання, свербіж.
Лецитин, Ліолів-Біолік, Ліволін форте	Жирова дегенерація печінки (включаючи ураження печінки при цукровому діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикоз вагітності,	Підвищена чутливість до компонентів препарату, сої, арахісу або арахісової олії. Алергічні захворювання. Внутрішньопечінковий холестаз. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Уніполярна та клінічна депресія. Побічні ефекти: диспепсичні розлади, нудота, блювання, діарея, запор, печія, дискомфорт та біль в епігастрії, зниження апетиту, висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Можливі реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію.

1	2	3
Амінокислоти		
L-орнітину-L-аспартату, Гепта-Мерц, Гепатокс, Ларнамін, Гептор-Фармекс	Лікування супутніх захворювань та ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.	Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспартату. Побічні ефекти з боку імунної системи: невідомо підвищена чутливість, анафілактичні реакції; з боку травного тракту: блювання, нудота, біль у шлунку, метеоризм, діарея; біль у суглобах. Можливі алергічні реакції.
Аргініну глутамат, Аргінін-Дарниця, Аргітек, Глутаргін, Глутаргін-Алкоклін	У складі комплексної терапії гострих та хронічних гепатитів різної етіології, отруєння гепатотропними отрутами (отрутою блідої поганки, хімічними речовинами та лікарськими засобами), при цирозі печінки, ураження печінки при лептоспірозі. Печінкова енцефалопатія із гіпер-амоніємією. Гостра алкогольної інтоксикації легкого та середнього ступеня тяжкості.	Відносними протипоказаннями є підвищена збудливість, тяжкі порушення фільтраційної (азотовидної) функції нирок. Побічні ефекти: відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після прийому препарату, можливі - виражена слабкість, біль, озноб, порушення ритму серця у вигляді миготливої аритмії, гіпотензія, набряк Квінке. У поодиноких випадках – алергічні реакції (кропив'янка, гіперемія, свербіж).

1	2	3
Синтетичні сполуки		
Антраль, Ліолів-Біолік	Гострі та хронічні гепатити різного генезу; жирова дистрофія та цироз печінки; запальні захворювання жовчного міхура, підшлункової залози; профілактика захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології.	Можливі слабкість, запаморочення, диспептичні явища, нудота, біль у животі, діарея, що проходять після відміни препарату. Алергічні реакції, у тому числі, шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння та свербіж шкіри
Тіотріазолін, Далмаксін	Захворювання печінки, зокрема хронічний персистуючий гепатит, хронічний активний гепатит, цироз печінки, вірусний та токсичний гепатит (у складі комплексної терапії).	Підвищена чутливість до компонентів препарату. Ниркова недостатність. Алергічні реакції: свербіж, гіперемія шкіри, лихоманка, висипання (уртикарні, папульозні, дрібноточкові, плямисті), кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок; з боку центральної нервової системи: запаморочення, загальна слабкість, шум у вухах; з боку травного тракту: нудота, блювання, сухість у роті, здуття живота; з боку серцево-судинної системи: АГ, біль у серці, порушення синусового ритму, тахікардія.

1	2	3
Рослинні лікарські засоби		
Силімарин: Триосил, Дарсил, Карсил, Карсил форте, Силібор 35, Силібор Макс, Силібор форте, Легалон 140, Легалон 70	Токсичні ураження печінки: для підтримуючої терапії у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки та цирозом печінки.	Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Гострі отруєння різної етіології. Побічні ефекти: з боку травної системи: діарея внаслідок посилення функції печінки та жовчного міхура, нудота, диспепсія, блювання, зниження апетиту, метеоризм, печія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, анафілактичний шок. З боку органу слуху та лабіринту: посилення існуючих вестибулярних порушень. З боку сечовидільної системи: посилення діурезу. З боку шкіри та шкірних придатків: посилення алопеції.
Артишок: Хофітол, Артишок-Астрафарм, Артишок-Здоров'я	Для покращення жовчогінної та діуретичної функції при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та нирок, таких як: хронічний гепатит, цироз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, дискінезія жовчних шляхів за гіпокінетичним типом.	Підвищена чутливість до компонентів препарату, зокрема до метилпарагідроксибензоату або етилпарагідроксибензоату, до рослин родини <i>Astraceae</i> (айстрові); непрохідність жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба чи інші захворювання жовчних шляхів, гострі захворювання печінки, тяжка печінкова недостатність; непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок.

Деякі дослідники вказують, що есенціальні фосфоліпіди при пероральному прийомі мають вкрай низьку біодоступність, через те, що фосфоліпіди у складі хіломікронів надходять не в печінку, а у лімфатичну систему, якою транспортуються в жирову тканину організму, де накопичуються і метаболізуються і при парентеральному введенні есенціальні фосфоліпіди поширюються по кровоносному руслу, можуть накопичуватися в інших органах та системах, не досягаючи тканини печінки [30, 31].

Препарати рослинного походження (силімарин та ін.) найчастіше містять у своєму складі стандартизований екстракт флавоноїдів розторопші плямистої. При використанні цих препаратів слід бути обережним хворих на холестаз, оскільки є відомості, що під впливом препаратів розторопші холестаз може посилюватися [32].

Ефективність при вірусних гепатитах для препаратів, що містять розторопшу не підтверджено. У зв'язку з цим застосування препаратів цієї групи при даній патології може бути доцільним лише при поєднанні вірусного ураження печінки з алкогольним або токсичним [33].

Силімарин містить суміш алкалоїдів розторопші плямистої, основною діючою речовиною є силібінін. Іншими компонентами силімарину є силідіанін, силікрістин, ізосилібінін, ізосилікрістин і таксифолін. Механізм дії препарату пов'язаний, в першу чергу, із пригніченням ПОЛ, що запобігає пошкодженню клітинних мембран [34].

Недоліками також слід вважати низьку біодоступність основної діючої речовини – силібініну при пероральному застосуванні; також слід дотримуватися обережності при використанні у хворих на холестаз, оскільки є відомості, що під впливом препаратів розторопші холестаз може посилюватися; ефективність при вірусному гепатиті С проявляється лише за внутрішньовенного використання; поодинокі рандомізовані контрольовані дослідження [35].

Деякі науковці, вважають, що у лікарських засобах на основі рослинної сировини, таких як розторопша та артишок, основною фармакологічною дією

є жовчогінна, що значно обмежує можливості їх використання у пацієнтів із ЗП [32, 36].

Ще одна група, це амінокислоти або їх похідні, до яких відносять адеметіонін. Рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що підтверджують ефективність адеметіоніну при захворюваннях печінки, дотепер не проведено. У США S-аденозилметіонін продається як харчова добавка під торговою маркою SAM-e. Також він продається під іншими торговими марками (Gumbaral, Samyr, Adomet, Heptral та Admethionine). З недоліків слід зазначити: поодинокі рандомізовані дослідження (ступінь доказів C) – більшість клінічних досліджень при алкогольному ураженні печінки; при пероральному прийомі має низьку біодоступність, тому максимальної вираженості гепатопротекторний ефект досягається лише в тому випадку, якщо препарат вводиться парентерально; хімічна нестабільність (малий термін зберігання та поступовий розпад діючої речовини) і низька біодоступність при пероральному застосуванні; також у зв'язку з недостатньою кількістю клінічних спостережень препарат слід з обережністю застосовувати у педіатричній практиці; є повідомлення про потенційно смертельному серотоніновому синдромі при взаємодії SAM з іншими препаратами (кломіпрамін, трициклічні антидепресанти) [37].

До групи синтетичних сполук, що застосовують при лікуванні ЗП, входить Антраль. Відомо, що за своїм хімічним складом препарат є комплексною сполукою алюмінію [38] з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою (мефенаміною) кислотою. Алюміній при тривалому застосуванні накопичується у м'язах, минає гематоенцефалічний бар'єр та здатний індукувати ряд автоімунних та неврологічних захворювань. Підвищений вміст алюмінію було виявлено в мозку людей з хворобою Альцгеймера. Залишається незрозумілим, чи є це причиною або наслідком захворювання. Існують суперечливі дані щодо канцерогенності алюмінію [39, 40].

Таким чином, кожна підгрупа препаратів для лікування ЗП має достатню кількість недоліків, і, один із найбільш важливих – це те, що зареєстровані на

ринку України препарати не можуть впливати на всі ланцюги патогенезу захворювань печінки, а чинять переважно одну найбільш виражену дію антиоксидантну або антитоксичну. Вищенаведене обґрунтовує доцільність пошуку препаратів з стандартизованої лікарської сировини та з полімодальною фармакологічною дією.

1.3 Лікарські рослини та їх біологічно активні речовини, що чинять гепатопротекторну дію.

За останні десятиріччя разом зі зростанням різних захворювань організму та кількістю препаратів синтетичного походження збільшилась і кількість побічних ефектів. У зв'язку з цим і спеціалісти, і пацієнти звертають свою увагу на ліки, виготовлені з натуральної сировини. В якості основи для виготовлення використовують рослини, які вирощують - в екологічно чистих умовах.

Рослини містять масу складних хімічних сполук, яких бракує організму людини і які йому потрібні для сприятливого впливу на різні функції органів, приводячи їх до норми. Сучасні дослідження лікарських рослин спрямовані на вирішення таких питань: визначення загального хімічного складу, пошуки нових джерел відомих активних фармакологічних інгредієнтів речовин, пошуки нових фізіологічно активних речовин.

Більшість рослинної сировини містить флавоноїди, дубильні речовини, терпеноїди, каротиноїди, вітаміни – від слідів до значних кількостей. Рослини, у яких містяться такі сполуки, найчастіше використовують у вигляді комбінованих зборів, які потенціюють дію один одного для лікування коморбідних захворювань.

Зв'язок між складом і дією показує, що хімічний склад лікарських рослин є характерною та незмінною властивістю однакових рослинних представників однієї і тієї ж флори, різновиду, сорту. Поряд із цим близькі родинні рослини подібні за складом вторинних метаболітів один на одного. Така подібність, з

одного боку, використовується для виявлення родинних зв'язків на базі хімічних ознак – так звана хемотаксономія. Однак, у дійсності вторинні метаболіти однієї рослини не завжди є постійною ознакою і під впливом закономірних або випадкових причин змінюються в дуже широких межах [41].

Незважаючи на бурхливий розвиток хімії і зростання кількості нових, дедалі ефективніших синтетичних лікарських препаратів, лікарські рослини продовжують займати значне місце в арсеналі лікувальних засобів. Використання лікарських рослин у традиційній та доказовій медицині має багатовікову традицію. Вони здавна користуються великою популярністю серед населення [42].

Однак, хоча цілющі властивості лікарських рослин загальноновизнані, вивчення перспектив раціонального застосування їх у медицині нерідко проводиться не досить ретельно. Так, у науково-дослідних закладах дослідження фармакотерапевтичної цінності лікарських рослин спрямоване, головним чином, на вивчення окремих діючих речовин сировини, призначеної для хіміко-фармацевтичної промисловості. Безпосередньому ж комплексному дослідженню рослин приділяється ще недостатньо уваги [43].

Досвід традиційної медицини дозволяє вважати, що при лікуванні лікарськими рослинами краще використовувати збори, а не окремі рослини. Лікарські фітокомпозиції можуть складатися з декількох компонентів. Іноді їх може бути до 10 та більше [44]. Наприклад, є відомості про застосування в китайській фітотерапії зборів, до яких входить декілька десятків рослин. Це пояснюється прагненням лікарів впливати на всі патологічні симптоми, що спостерігаються у хворого, та великою кількістю лікарських рослин, які містяться в арсеналі лікаря [45].

Препарати, виготовлені з ЛРС, при вживанні забезпечують організм цілим комплексом споріднених біологічно активних речовин.

З огляду на складність патологічних процесів і необхідності комплексного впливу на них, є доцільним використання лікарської рослинної сировини у фармакотерапії розладів пов'язаних з захворюваннями печінки.

Саме низька токсичність БАР лікарських рослин і можливість тривалого застосування без значних побічних ефектів та у різних вікових групах, м'яка терапевтична дія, здатність до комплексного впливу на різні ділянки патологічного процесу. Рациональне поєднання біологічно активних компонентів у фітопрепаратах обумовлює їх клінічну ефективність навіть при використанні у малих дозах [46-48].

Для оптимізації терапії захворювань печінки можна застосувати лікарську рослинну сировину, що має таку фармакологічну дію: антиоксидантну, антицитолітичну, протизапальну, сприяє нормалізації секреції жовчі, нормалізує функції активності печінки. Характеристика перспективної лікарської рослинної сировини для розробки нового гепатопротектора наведено в табл. 1.2.

Дослідження Xiaoxiao Zhang (2021) було спрямовано на фармакогностичний аналіз порошку кореня лопуха. Встановлено, що БАР, включаючи вуглеводи, білки, амінокислоти, вітамін С, каротиноїди, а також загальні феноли, флавоноїди та фенольні сполуки (17 сполук) обумовлюють потужні антиоксидантні властивості в експериментах *in vitro* [49].

В останні роки було показано, що водорозчинний фруктоолігосахарид лопуха, типу інуліну, має широкий спектр фармакологічної активності, включаючи протівірусну, протизапальну та гіполіпідемічну [51].

Характеристика лікарської рослинної сировини

Лікарська рослина	Фармакологічна дія	БАР	Посилання
1	2	3	4
<i>Arctium lappa</i>	Антиоксидантна, протизапальна, гіполіпідемічна	Пребіотичних волокон, цинарину, лігнанів	Thaísa M A Moro (2021) [47] K. Kwon (2016) [48]
	Антиоксидантна	Феноли, кофеїлхінова кислота	Xiaoxiao Zhang (2021) [49]
	Антиоксидантна	Кофеїлхінова кислота, лігнани	Jingyi Liu (2012) [50]
	Противірусна, протизапальна, гіполіпідемічна	Фруктоолігосахарид	Mengru Ding (2021) [51]
<i>Inula helenium</i>	Протизапальна	Сексвітерпени	Xiaoqin Zheng (2021) [52]
	Антипроліферативна, протипухлинна	Аллоалантолактон, алантолактон, ізоалантолактон	YY Yan (2020) [53]
	Антиоксидантна	Хлорогенова кислота, ферулова кислота, розмаринова і кофейна кислоти	Aybast Er Nder (2021) [54]
	Антиоксидантна	Алантолактон	Wilson R Tavares (2019) [55]

1	2	3	4
<i>Agrimonia eupatoria</i>	Антиоксидантна, іммуномодуюча, антимікробна	Дубильні речовини, флавоноїди, фенольні кислоти, тритерпеноїди, леткі сполуки	Z Paluch (2020) [56]
	Гіполіпідемічна, Антиоксидантна	Флавоноїди, тритерпеноїди	Young Mi Cho (2018) [57]
	Антиоксидантна	Флавоноїди	Anika Kuczmanna (2016) [58]
	Антиоксидантна, протизапальна	Вітексин, кверцетин, галлоїл-гексозид, кемпферол	Telmo N Santos (2017) [59]
<i>Achillea millefolium</i>	Протизапальна, противиразкова, протипухлинна	Монотерпени, сесквитерпени	Sofi Imtiyaz Ali (2017) [60]
	Протизапальна, Гепатопротекторна, Антигепатотоксична	Монотерпени	Muhammad Akram (2013) [61]
	Антиоксидантна, Протизапальна	Флавоноїди (кемпферол, лютеолін апігенін)	Fatemeh Ayoobi (2017) [62]

1	2	3	4
<i>Matricaria recutita</i>	Антиоксидантна	Флавоноїди (апігенін, кверцетин, патулетин, лютеолін.), глікозиди, α -бісаболол, хамазулен	Ahlam Abdulaziz Alahmadi (2020) [63]
	Протизапальна	Апігенін	Zahra Asadi (2020) [64]
	Гепатопротекторна Антиоксидантна Антипроліферативна Протизапальна Протипухлинна	Флавоноїди	Salima Shebbo (2020) [65]
<i>Taraxacum officinale</i>	Протипухлинна, гепатопротекторна протизапальна	Тритерпеноїди	Lisha Dong (2020) [66]
	Антиоксидантна	Лютеолін	Michal Majewski (2021) [67]
	Протизапальна	Тритерпеноїди	Takashi Kikuchi (2016) [68]
<i>Galega officinalis</i>	Антиоксидантна	Гуаніди, флавоноїди	Katrina Bernarska (2020) [69]
	Гіпоглікемічна Антиоксидантна Антидіабетична Гіпоглікемічна Цитопротекторна Антиоксидантна	Флавоноїди	Halina Hachkova (2021) [70]

Дослідження Mengru Ding (2021) показали протекторну дію водорозчинного фруктоолігосахариду на пошкодження нирок, а саме вплив на клітини епітелію ниркових каналців NRK-52E (normal rat kidney). Встановлено, що він може захищати клітини NRK-52E від зниження їх життєздатності та значного збільшення швидкості апоптозу, спричиненого глюкозою. Його антиоксидантні ефекти пов'язані зі значним інгібуванням продукції активних форм кисню, стабілізацією мембранного потенціалу мітохондрій та з підвищенням антиоксидантної активності (супероксиддисмутази та каталази) [51].

Двадцять один сесквітерпен типу еудесман, включаючи п'ять нових сполук, був виділений з коренів *Inula helenium*) [49]. Доведено, що шість БАР з коріннів *Inula helenium* можуть синергічно посилювати ефект цисплатину проти ракових клітин яєчників. Вперше виявлено взаємозв'язок структура-активність для синергічного ефекту цих сполук з цисплатином, що відкриває напрямок для розробки нових сенсibilізаторів з метою подолання резистентності до ліків при раку. П'ятнадцять виявлених сесквітерпенів показали значну протизапальну активність [52].

Ізоалантолактон є одним з основних активних інгредієнтів *Inula helenium*. У дослідженні Y Yan et al (2020) оптимізована стратегія екстракції та одержання суміші активних інгредієнтів, а саме аллоалантолактон, алантолактон та ізоалантолактон у співвідношенні 1/5/4, які чинять протипухлинну та антипроліферативну активність [53].

У роботі Aybast Er Nder et al (2021) наведено результати вивчення ефективності водно-метанольного екстракту коренів *Inula helenium* проти окисного пошкодження ДНК. Дослідження показали різке зниження кількості продуктів пошкодження основ ДНК під час використання антиоксидантів. Результати свідчать, що ферулова кислота краще пригнічує окислення ДНК, ніж хлорогенова кислота. Було встановлено, що водно-метанольний екстракт коренів *Inula helenium* пригнічує окисне пошкодження ДНК [54].

Дисбаланс виробництва активних форм кисню в організмі може спричинити посилення окисного стресу, що призводить до окисного пошкодження клітин та тканин, та розвитку або загострення деяких хронічних захворювань, таких як запалення, цукровий діабет, рак, серцево-судинні захворювання та ожиріння. Вторинні метаболіти видів *Inula helenium* можуть відігравати важливу роль у профілактиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом. У роботі Wilson R Tavares et al. (2019) підтверджена значна антиоксидантна БАР коренів девясилу [55].

Фітохімічний аналіз *Agrimonia eupatoria* в роботі Z Paluch et al. (2020) показав наявність великої кількості біоактивних сполук (дубильних речовин, флавоноїдів, фенольних кислот, тритерпеноїдів та ефірних олій), що впроваджують ють антиоксидантну, імуномодулюючу та антимікробну активність. Автори наводять огляд доступних літературних джерел, у яких показано та обговорюються терапевтичні та фармакологічні ефекти *Agrimonia eupatoria* на молекулярному рівні в експериментах *in vitro* та *in vivo* [56].

У праці Young Mi Cho et al. (2018), метою якого було оцінити вплив водного екстракту *Agrimonia eupatoria* на 80 суб'єктів з підвищеними рівнями аланінтрансамінази у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому дослідженні, доведено, що БАР *Agrimonia eupatoria* захищають від пошкодження печінки завдяки їх гіполіпідемічній та антиоксидантній активності [57].

Anika Kuczmánová et al. (2016) у своїх дослідженнях вказують, що антиоксидантна активність екстракту *Agrimonia eupatoria* має на високий клінічний потенціал у профілактиці та ад'ювантній терапії серцево-судинних ускладнень, що розвиваються на фоні цукрового діабету та захворювань, пов'язаних з окисним стресом [58].

Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*) використовується в традиційній медицині для лікування запальних захворювань, у патогенезі яких провідним джерелом є оксидативний стрес. У дослідженні Telmo N Santos et.al. (2017)

доведено протизапальну та знеболювальну дію *Agrimonia eupatoria*, який є джерелом поліфенолів [59].

Achillea millefolium – важливий вид родини айстрові, що широко використовується в традиційній медицині від Європи до Азії для лікування спазматичних шлунково-кишкових розладів, гепатобіліарних, гінекологічних захворювань, має протизапальний та ранозагоювальний ефекти. В огляді Sofi Imtiyaz Ali et al. (2017) показано різні фармакологічні експерименти на багатьох моделях *in vitro* та *in vivo*, які довели здатність БАР *Agrimonia millefolium* чинити протизапальну, противиразкову, протипухлинну дію і т. д. [60].

Деревій звичайний століттями використовується для лікування багатьох захворювань та вважається безпечним для додаткового використання, а флавоноїди, такі як кемпферол, лютеолін та апігенін, є його основними компонентами. Більшість антиоксидантних і протизапальних властивостей цієї рослини пояснюється саме вмістом флавоноїдів. Окисні та запальні процеси відіграють важливу роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, згідно з дослідженням Fatemeh Ayooobi et al. (2017) [62].

Перспективою в аспекті гепатології може бути ЛРС ромашки лікарської. *Matricaria chamomilla* – це добре відома лікарська рослина, яка має протизапальну, антиоксидантну та протипухлинну дію і, зазвичай, використовується для лікування різних захворювань.

У роботі Ahlam Abdulaziz Alahmadi et al. (2020) вказано, що трава ромашки (*Matricaria chamomilla* L.) та метформін показали терапевтичну ефективність у терапії синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Було доведено, що екстракт ромашки та метформін зменшували гіпотиреоз, пов'язаний із СПКЯ, завдяки антиоксидантному та антиапоптотичному механізмам [63].

У дослідженні Zahra Asadi et al. (2020) було показано, що *Matricaria chamomilla* має протизапальну дію [64].

Дослідження Salima Shebbo et al. (2020) було спрямоване на виявлення гепатопротекторної дії екстракту ромашки, яка реалізується через антиоксидантні, антипроліферативні та протизапальні властивості флавоноїдів.

Введення екстракту ромашки сприяло нормалізації біохімічних та молекулярних параметрів [65].

Taraxacum officinale, зазвичай, століттями використовувався як натуральні ліки для лікування запальних захворювань, включаючи деякі метаболічні зміни, пов'язані з ожирінням [49].

Taraxacum officinale має різноманітні біологічні та фармакологічні дії, включаючи протипухлинну, гепатопротекторну та протидіючі ожирінню. У цьому дослідженні Linsha Dong et al. (2020) було оцінено протизапальну дію *Taraxacum officinale* [66].

Як показано в дослідженні Takashi Kikuchi et al. (2016), терпеноїди *Taraxacum officinale* мають потенціал як протизапальні агенти [67].

Galega officinalis здавна відома як лікарський засіб, що використовується для полегшення симптомів діабету, але комплексний хімічний склад та фармакологічна активність цієї ЛРС досі недостатньо вивчені. Дослідження Bednarska (2020) дозволило встановити якісний та кількісний фітохімічний аналіз, а також оцінку *in vitro* антиоксидантних властивостей трави галеги [69].

У праці Н. Nachkova et al. (2021) показано результати досліджень щодо гіпоглікемічних та антиоксидантних властивостей екстрактів *Galega officinalis* як потенційного джерела БАР з антидіабетичною дією. Доведено виражений гіпоглікемічний ефект екстракту *Galega officinalis*, позбавленого алкалоїдів, у дозі 600 мг/кг при експериментальному цукровому діабеті. Експериментально підтверджено цитопротекторну дію досліджуваного екстракту на клітинах підшлункової залози в дозі 1200 мг/кг. Отримані дані про біологічний вплив екстракту *Galega officinalis* на структурно-функціональний стан β -клітин підшлункової залози та антиоксидантні

властивості екстрактів *Galega officinalis* обґрунтовують перспективність використання данної рослини для створення протидіабетичних препаратів та функціонального харчування на їх основі [70].

Таким чином, узагальнюючи вищенаведені дані, можна припустити, що фітозасіб, що містить у своєму складі корінні лопуха великого, корінні оману високого, трави париля звичайного, трави деревію звичайного, квіток ромашки лікарської, корінні кульбаби лікарської, трави козлятника лікарського, може бути перспективним гепатопротектором та чинити полімодальну фармакологічну дію при ураженнях печінки різного генезу. Такий склад засобу Панкрео-Плант, який сьогодні випускає ПАТ «Червона зірка» Харків, Україна як добавку дієтичну для нормалізації функціонування підшлункової залози та поліпшення процесів травлення.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Медико-соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 184–186.
2. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Аналіз фармацевтичного ринку України препаратів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати». *Science, trends and perspectives of development*: The VII International science and practical conference, 21–23 February 2022., Budapest, Hungary. The European Conference, 2022. P. 197–200.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено фармакологічну активність комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант, який містить: коріні лопуха великого (*Radices Bardanae*) – 100,0 мг, корені оману високого (*Radices Inula*) 30,0 мг, траву париля звичайного (*Herba Agrimonie eupatorie*) – 90,0 мг, траве деревію звичайного (*Herba Millefolii*) – 30,0 мг, квітки ромашки лікарської (*Flores Chamomillae*) – 15,0 мг, корені кульбаби лікарської (*Radices Taraxaci*) – 20,0 мг, траву козлятника лікарського (*Herba Galegae*) – 15,0 мг.

На даний час Панкрео-Плант використовується як добавка дієтична до раціону харчування, виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка», м. Харків, Україна. Рекомендується для нормалізації функціонування підшлункової залози та поліпшення процесу травлення, але стандартизована лікарська рослинна сировина, що входять до складу дієтичної добавки, містить спектр біологічно активних речовин із антиоксидантною, антигіпоксичною, антицитолітичною дією, яка здатна нормалізувати обмін речовин, в першу чергу, обмін вуглеводів, що є теоретичною передумовою наявності у даного засобу гепатопротекторної дії. Дані дослідження є основою звіту з доклінічних досліджень Панкрео-Планту з метою реєстрації засобу як лікарського препарату для покращення функцій печінки.

У дослідженні використовували Панкрео-Плант з номером серії № 010619.

В експериментах застосовували такі препарати порівняння:

1. Натрію диклофенак (таблетки 50 мг, виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків, Україна), класичний нестероїдний протизапальний засіб, який внутрішньошлунково вводили щурам у дозі 8 мг/кг, рекомендований у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів із потенційною протизапальною дією [71].

2. Кверцетин, гранули, пакет 2 г (100 г гранул містять кверцетину –

4,0 г), виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м.Київ, Україна. Має протизапальний ефект у результаті блокади ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, знижує синтез лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Внутрішньошлунково вводили щурам у дозі 5 мг/кг рекомендованій у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів із ймовірним антиліпооксигеназним механізмом протизапальної дії [71];

3. Силімарин (торгова назва «Легалон» капсули 70 мг, виробництва Madaus GmbH, Німеччина), препарат, який відноситься до групи гепатотропних препаратів, вводили щурам за схемою в дозі 25 мг/кг, яка відповідає максимальній терапевтичній дозі для людини 420 мг на добу (по 2 капсули, що містять 70 мг силімарину 3 рази на добу) [72]. Перерахунок дози проводили із застосування коефіцієнта видової чутливості [71].

Фармакологічні дослідження у роботі проведені з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та за методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів [71].

У роботі використано 246 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г.

Тварин утримували в стандартних умовах віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ) НФаУ, в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог у віварії ННПФ НФаУ. Усі експерименти проведені у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [73]. Дотримання біоетичних норм засвідчено висновком комісії з біоетики НФаУ, протокол № 5 від 25.03.2021 [74].

Схематично етапи досліджень наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Дизайн дослідження з вивчення гепатопротекторної дії комбінованого
рослинного засобу Панкрео-Плант**

I етап Скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози та вивчення гострої токсичності	Пошук оптимальної дози полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов гострого карагенінового запалення
	Підтвердження протизапальної дії на моделі зимозанового набряку
	Дослідження гострої токсичності засобу Панкрео-Плант
II етап Дослідження гепатопротекторної дії полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов токсичного ураження печінки	Вивчення ефективності засобу Панкрео-Плант за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту
	Дослідження впливу засобу Панкрео-Плант на біохімічні показники за умов експериментального підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту у щурів
	Гістологічне дослідження печінки та підшлункової залози на моделі підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту у щурів
III етап Дослідження гепатопротекторної дії полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов ішемії-реперфузії печінки	Дослідження фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострої ішемії-реперфузії печінки
IV етап Вивчення впливу полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов ішемічного ураження печінки та на тлі експериментального коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит»	Розвиток метаболічного синдрому реєстрували за маркерними показниками змін ліпідного профілю
	Гостре ураження печінки реєстрували за зміною показників ПОЛ-АОС, зміною активності ферментів, що характеризують розвиток цитолізу, запалення та холестазу.
	Дослідження ушкодження підшлункової залози та цукрового діабету оцінювали за зміною показників вуглеводного обміну

На першому етапі роботи проведено скринінгові фармакологічні дослідження з пошуку оптимальної дози полікомпонентного засобу Панкрео-Плант. Наявність протизапального ефекту вивчали на моделі карагенінового запалення.

Карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [71]. В експерименті як препарат порівняння використовували натрію диклофенак у дозі 8 мг/кг. За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 і 24 год, для чого вимірювали об'єм лап за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014.

Протизапальну активність вивчали за ступенем зменшення набряку лап у дослідних тварин у порівнянні з контрольними групами і виражали у %. Результати були розраховані за формулою 2.1:

$$ПА = (P_k - P_d) / P_k * 100\% \quad (2.1)$$

де, P_k – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої лапи в контролі;

P_d – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої лапи в дослідній групі.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях, які були розподілені на наступні групи, (n=6):

- 1 група – контрольна патологія;
- 2 група – Панкрео-Плант – 36 мг/кг;
- 3 група – Панкрео-Плант – 54 мг/кг;
- 4 група – Панкрео-Плант – 72 мг/кг;
- 5 група – Панкрео-Плант – 90 мг/кг.

Обґрунтуванням для вибору такого діапазону доз було те, що Панкрео-Плант використовується як дієтична добавка для нормалізації функціонування підшлункової залози та поліпшення процесу травлення. Панкрео-Плант

рекомендується у дозі 300 мг три рази на добу (900 мг) для людини, що відповідає 54 мг/кг для щурів, з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [71, 75]. Для вибору максимально ефективної дози діапазон доз було розширено від 36 мг/кг до 90 мг/кг.

З метою підтвердження протизапальної дії засобу Панкрео-Планту у дозі 72 мг/кг відтворювали зимозановий набряк у щурів субплантарним введенням в об'ємі 0,1 мл зимозану у вигляді 2 % суспензії [71]. Препарати вводили тваринам внутрішньошлунково за 1 год до субплантарного введення флогогену. Об'єм лап вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014 до введення зимозану і через 0,5, 1, 2, 3, 4 години після введення флогогенного агента. Протизапальну активність лікарських засобів оцінювали за спроможністю знижувати набряк у порівнянні з групою контрольної патології [71].

Тварини були розподілені на 4 групи (n=6):

1 група – контрольна патологія;

2 група – застосовували досліджуваний препарат Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг (введення 5 днів, останнє за 40 хв до експерименту);

3 група – вводили препарат порівняння кверцетин 5 мг/кг (введення 5 днів, останнє за 40 хв до експерименту);

4 група – використовували препарат порівняння натрію диклофенак у дозі 8 мг/кг (введення одноразове, за 40 хв до експерименту).

Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними групами.

Обов'язковою вимогою при доклінічному вивченні як нових фармакологічно активних речовин, так і лікарських засобів за новим медичним призначенням, є дослідження гострої токсичності.

З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD₅₀ гостру токсичність комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант вивчали на статевозрілих білих безпородних щурах за умов одноразового внутрішньо-шлункового введення. Відповідно до рекомендацій Державного

експертного центру МОЗ України [71] шлях введення обраний відповідно до передбачуваного способу застосування препарату в клінічній практиці.

Вивчення гострої токсичності засобу Панкрео-Плант проводили у дозах 5000 мг/кг та 10000 мг/кг. Після одноразового внутрішньошлункового введення засобу Панкрео-Плант за тваринами спостерігали 14 діб. Реєстрували їх загальний стан (фіксували реакцію на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації, апетит, наявність/відсутність порушення дихання, судом не спостерігали), масу тіла. Після закінчення терміну спостереження (14 доба) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом з метою проведення макроскопічного огляду і встановлення коефіцієнтів маси внутрішніх органів [71].

Другим етапом було дослідження специфічної гепатопротекторної активності полікомпонентного засобу Панкрео-Плант, яку вивчали на двох моделях ураження печінки різного генезу.

Модель гострого тетрахлорметанового гепатиту. Гострий тетрахлорметановий гепатит у щурів самців масою 190-230 г викликали шляхом дводенного внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,8 мл/100 г маси тіла один раз на добу. Панкрео-Плант в дозі 72 мг/кг вводили в шлунок у лікувально-профілактичному режимі протягом 10 діб (7 діб до початку експерименту, 2 доби на тлі введення тетрахлорметану, 1 доба після моделювання гепатиту). Препарат порівняння силімарин вводили в дозі 25 мг/кг у такому ж режимі. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

При моделюванні патології печінки через 24 год після останнього введення гепатотоксину і досліджуваних препаратів тварин наркотизували 1 % розчином амобарбіталу (барбамілу), який не впливає на процес жовчоутворення, виконували хірургічну підготовку та збирали секретовану жовч годинними порціями протягом 3 год [71]. Потім декапітацією щурів виводили з експерименту, збирали кров, вилучали печінку для визначення КМП та приготування гомогенату з метою проведення біохімічного аналізу.

Вплив препаратів на функціональний стан печінки при її ураженні оцінювали за біохімічними показниками, які досліджували у тканині печінки, жовчі, сироватці крові. Визначали показники системи ПОЛ-АОС (ТБК-реактанти, ДК, ВГ, каталазу). Зовнішньосекреторну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення: враховували швидкість секреції жовчі за кожну год спостережень у мг/хв/100 протягом 3 год і визначали в ній вміст холестеролу і жовчних кислот [71]. У сироватці крові за допомогою набору реактивів фірми «Lachema» (Чехія) визначали активність маркерного ферменту цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ) за Райтманом та Френкелем. Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем холестеролу у сироватці крові за реакцією Лібермана-Бурхардта [71].

Модель етанол-тетрахлорметанового гепатиту, відтворювали наступним чином. Тетрахлорметан (ТХМ) вводили підшкірно у вигляді 50 % олійного розчину у дозі 0,4 мл/100г маси тіла тварини, через 3 год – внутрішньошлунково 40 % етанол в дозі 1,3 мл/100 г маси. Аналогічну процедуру повторювали протягом 4 діб. Засіб Панкрео-Плант та силімарин вводили впродовж 7 днів внутрішньошлунково за 1 год до введення гепатотоксичних агентів у дозах 72 мг/кг та 25 мг/кг відповідно. Виведення з експерименту всіх щурів проведено після останнього введення методом декапітації під хлороформним наркозом [71].

Досліджували біохімічні показники (показники ПОЛ-АОС, цитолітичні маркери) та зразки печінки білих нелінійних щурів після моделювання підгострого етанол-тетрахлорметанового отруєння у 4 групах:

- 1 група – інтактний контроль;
- 2 група – контрольна патологія;
- 3 група – щури після профілактично-лікувального введення дієтичної добавки Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг;
- 4 група – щури, яким вводили препарат порівняння силімарин у дозі 25 мг/кг.

Гістологічне дослідження печінки та підшлункової залози.

Зразки печінки та підшлункової залози, вилучені при аутопсії, фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації, заливали у парафін. Отримані блоки різали на санному мікротомі МС-1. Зрізи з обох органів товщиною 5-6 мкм для оглядової мікроскопії фарбували гематоксилін-еозином. На зрізах печінки для виявлення глікогену проводили ШІК-реакцію за Мак-Манусом (контроль – амілаза слини). Додатково зразки печінки, фіксовані у формаліні, різали на мікротомі, що заморожує, фарбували суданом IV для ідентифікації загальних ліпідів [76, 77].

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Окрім якісного аналізу морфофункціонального стану досліджених органів, проводили морфометричні виміри, а саме: на зрізах печінки визначали умовний ступінь виразності морфологічних ознак патології (за основу взято напівкількісну візуальну оцінку потужності гістохімічних реакцій за методом Соколовського [78].

1. Некротичні зміни: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – загибель дрібних груп гепатоцитів у печінковій часточці; 2 бали – загибель гепатоцитів на ділянці до $\frac{1}{3}$ розміру печінкової часточки; 3 бали – загибель гепатоцитів на ділянці до $\frac{1}{2}$ розміру печінкової часточки; 4 бали – загибель гепатоцитів на ділянці до $\frac{2}{3}$ розміру печінкової часточки.

2. Жирова дистрофія: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – дрібнокрапельний характер жирових включень виявляються в цитоплазмі окремих груп гепатоцитів; 2 бали – дрібно-середньокрапельний характер включень виявляються у цитоплазмі гепатоцитів на ділянці до $\frac{1}{3}$ розміру печінкової часточки; 3 бали – середньо-великокрапельний характер жирових включень виявляються у цитоплазмі клітин на ділянці до $\frac{1}{2}$ розміру печінкової часточки, жирові кісти; 4 бали – середньо-великокрапельний характер

везикул, виявляються у цитоплазмі клітин на ділянці до $\frac{2}{3}$ розміру печінкової часточки або дифузно по всій печінковій часточці, жирові кісти.

3. Запальна реакція: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – дрібна лімфоцитарна інфільтрація у зонах некрозу; 2 бали – помірна лімфоцитарна інфільтрація у зонах некрозу; 3 бали – виразна лімфоцитарна- інфільтрація у зонах некрозу та вогнищево по часточці.

4. Збереження структури: 4 бали – збереження балкової структури виявляється на ділянках до $\frac{2}{3}$ розміру (сукупно) печінкової часточки і більше; 3 бали – збереження балкової структури виявляється на ділянках до $\frac{1}{2}$ розміру (сукупно) печінкової часточки; 2 бали – збереження балкової структури виявляється на різних невеликих ділянках до $\frac{1}{3}$ розміру (сукупно) печінкової часточки; 1 бал – збереження балкової структури виявляється на одиничних дрібних ділянках печінкової часточки; 0 балів – збереження балкової структури відсутнє.

На зрізах підшлункової залози визначали загальну кількість панкреатичних островків (ПО) у мікропрепараті, проводили розподіл їх на класи в залежності від кількості клітин: I клас – 5-15 клітин (дуже дрібні); II клас – 16-30 клітин (дрібні); III клас – 31-60 клітин (середні); IV клас – 61-100 клітин (великі); V клас – більше 100 клітин (гігантські) [79].

Для отримання статистичних висновків використовували дисперсійний аналіз (критерій Краскала-Уолеса), при порівнянні виборок – критерій Мана-Уїтні при рівні вірогідності $p < 0,05$. Для статистичної обробки застосовували програму Statistuca 6.0.

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Третім етапом дослідження було вивчення впливу полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов ішемічного ураження печінки.

Модель ішемічної гострої печінкової недостатності (ГПН) відтворювали на білих нелінійних щурах-самцях. Тотальну ішемію печінки відтворювали під тіопентал-натрієвим наркозом (35 мг/кг внутрішньочеревинно), накладаючи спеціальний затискач на судинну ніжку печінки та жовчовивідну протоку на 25 хв [80, 81]. Після чого затискач знімали, відновлювали реперфузію печінки і пошарово ушивали м'язи та шкіру. Реєстрували летальність тварин протягом перших 24 год після моделювання патології. Наприкінці першої доби тварин виводили з експерименту (під ефірним наркозом) та здійснювали взяття біоматеріалу для біохімічних досліджень.

Комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі протягом 7 діб; останній раз за 40 хв до моделювання ГПН. Препарат порівняння силімарин вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнта видової чутливості.

Антицитолітичну дію досліджуваної сполуки та препаратів порівняння оцінювали за активністю у сироватці крові ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ. За змінами коефіцієнта маси печінки (КМП) робили висновки щодо наявності протизапального ефекту. Рівень холестазу оцінювали за зміною активності ЛФ.

Також досліджували біохімічні показники, що характеризують функції печінки: вуглеводний обмін за вмістом глікогену (визначення з антроновим реактивом у гомогенаті печінки) [82], глюкози (визначення глюкозооксидазним методом у сироватці крові стандартним набором «Філісіт-Діагностика», Україна); білковий обмін за вмістом загального білка (визначення у сироватці крові за біуретовою реакцією), церулоплазміну (сироватка крові) [82].

Зсув у системі ПОЛ-АОС на всіх моделях із вивчення гепатопротекторної активності комбінованого засобу Панкрео-Плант

аналізували за вмістом у гомогенаті печінки та сироватці крові ТБК-реактивів, дієнових конюгатів (ДК), відновленого глутатіону (ВГ) та активності каталази.

Заключним етапом дослідження специфічної активності засобу Панкрео-Плант було відтворення експериментального коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит», який моделювали таким чином. З метою відтворення метаболічного синдрому щурів 30 діб утримували на високожировій дієті з вільним доступом до розчину фруктози в концентрації 200 г/л, яка була у поїлках замість води. Моделювання цукрового діабету проводили на 25 добу експерименту, щурам вводили стрептозотцин у дозі 30 мг/кг внутрішньочеревинно (в/ч) на цитратному буфері (рН = 4,5). Гостре парацетамолове ураження печінки відтворювали на 29 та 30 добу експерименту, щурам вводили внутрішньошлунково парацетамол у дозі 1250 мг/кг один раз на добу.

Щурів виводили із експерименту на 32 добу експерименту. Панкрео-Плант і препарат порівняння вводили тваринам з 1 по 32 добу експерименту. Засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг, препарат порівняння силімарин (торгова назва «Легалон») вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг, яка відповідає максимальній терапевтичній дозі для людини 420 мг на добу (по 2 капсули, що містять 70 мг силімарину 3 рази на добу) [72,212]. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнта видової чутливості.

Гепатопротекторну активність Панкрео-Планту та силімарину оцінювали за інтегральним показником – зниженням летальності. В усіх групах визначали вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарину на КМП та активність ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза) за запаленням у сироватці крові щурів. Вірогідне збільшення активності лужної фосфатази у сироватці крові щурів групи контрольної патології із коморбідним станом є підтвердженням розвитку синдрому холестазу та розвитком запальної реакції.

Транзиторну гіперглікемію встановлювали за підвищенням глікозильованого гемоглобіну (за методом латексної турбідиметрії) – HbA1c у тварин групи контрольної патології, інтактного контролю групи тварин, які отримували Панкрео-Плант, та групи тварин, яким вводили силімарин. Показники ПОЛ-АОС вимірювали за методиками описаними вище.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 for Windows. Кількісні дані варіаційних рядів перевіряли на нормальність розподілу. Якщо розподіл не був нормальним, гіпотезу про нормальність відхиляли та результати обробляли за допомогою кутового перетворення Фішера. При нормальному розподілі статистичний аналіз проводили з використанням критерію Стюдента. Результати наведено у вигляді ($M \pm m$) або Me . Відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$ [83].

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М., Трутаєв С. І. Спосіб дослідження поліморфних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології: патент на корисну модель № 151983 Україна. № у 2021 01788; заявл. 05.04.2021; опубл. 12.10.2022, Бюл. № 41. (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОЇ ДОЗИ, ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ

Однією із провідних ланок патогенезу більшості захворювань печінки є запальна реакція [84], що обумовлює необхідність наявності протизапальної дії у нового лікарського засобу, який може застосовуватись у терапії захворювань печінки. Вищезазначене є підґрунтям для проведення скринінгових досліджень з пошуку оптимальної дози засобу Панкрео-Плант за умов відтворення гострої запальної реакції.

Обов'язковим фрагментом доклінічних досліджень лікарських засобів є вивчення токсикологічного профілю. Засіб Панкрео-Плант містить фармакопейну ЛРС, наприклад, ромашку лікарську, кульбабу лікарську, деревій звичайний та ін., для яких токсикологічний профіль визначено, але для такого комбінованого складу ЛРС, що входить до капсул Панкрео-Плант, доцільним і необхідним є визначення гострої токсичності.

3.1 Пошук оптимальної дози полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за протизапальною дією за умов гострого карагенінового запалення

Гострий карагеніновий набряк у щурів групи контрольної патології, розвивається вже з першої години і досягає свого максимуму на 3-4 години експерименту, що представлено у табл. 3.1.

Введення засобу Панкрео-Плант у лікувально-профілактичному режимі у діапазоні доз 36-90 мг/кг сприяло зниженню проявів гострої запальної реакції (табл. 3.1., рис. 3.1).

Аналізуючи ефективність фітозасобу Панкрео-Плант у різних дозах від 36 мг/кг до 90 мг/кг, слід зазначити, що при застосуванні фітозасобу в дозах 36 мг/кг та 54 мг/кг він вірогідно поступається фармакологічній дії у дозах

72 мг/кг та 90 мг/кг, причому між двома останніми дозами різниця показників була не суттєва.

Таблиця 3.1

**Вивчення оптимальної дози засобу Панкрео-Плант за
протизапальною дією на моделі гострого карагенінового набряку (n = 6)**

Умови досліджу	Час перебігу гострого карагенінового набряку, ΔV – зміна об'єму нижньої кінцівки					
	1 година	2 година	3 година	4 година	6 година	24 година
Контрольна патологія	10,3 ± 0,98	15,8 ± 1,56	20,0 ± 1,77	23,2 ± 1,64	17,5 ± 1,17	11,7 ± 0,80
Панкрео-Плант, 36 мг/кг	6,67 ± 0,56 *	9,33 ± 0,91*	14,2 ± 1,01*#	16,7 ± 0,61*#	12,7 ± 0,61*#	5,66 ± 0,38*#
Панкрео-Плант, 54 мг/кг	5,00 ± 0,44*	6,83 ± 0,54*#	12,3 ± 0,42*#	15,7 ± 0,42*#	13,0 ± 0,57*#	5,33 ± 0,71*
Панкрео-Плант, 72 мг/кг	3,83 ± 0,65*#\$	5,67 ± 0,61 *#\$	10,8 ± 0,31*#\$	14,0 ± 0,45*#\$	11,0 ± 0,44*#	4,50 ± 0,34*
Панкрео-Плант, 90 мг/кг	4,00 ± 0,68*#\$	5,67 ± 0,98*#\$	10,2 ± 0,22*#\$	13,7 ± 0,91*#\$	10,0 ± 0,68*#	3,66 ± 0,76*
Натрію диклофенак, 8 мг/кг	7,50 ± 0,43*	9,00 ± 0,58 *	7,83± 0,47*	7,67± 0,33*	6,67± 0,33*	3,16± 0,47*

Примітки:

1. Відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, * – $p < 0,05$;
2. Відхилення показника достовірне по відношенню до натрію диклофенаку, # – $p < 0,05$;
3. Відхилення показника достовірне по відношенню до Панкрео-Плант у дозі 36 мг/кг, \$ – $p < 0,05$.

Отримані результати дозволяють припустити антиліпооксигеназний механізм дії комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант, що підтверджує максимум його дії у перші години запалення, коли у гострому запальному процесі задіяна система кінінів із вираженим впливом ліпооксигенази. На третю та четверту години запалення, коли активується

вплив циклооксигенази протизапальний вплив Панкрео-Планту знижується, що є характерним для рослинних лікарських засобів[71].

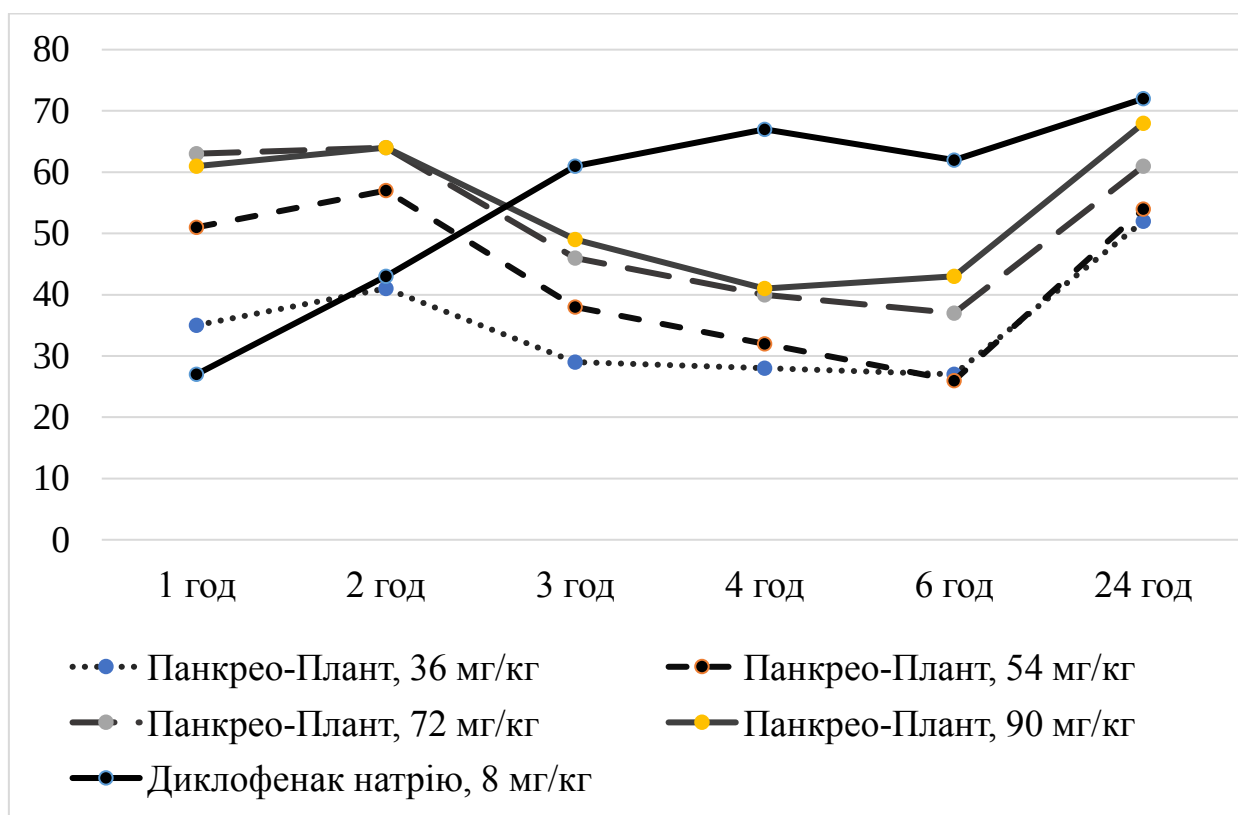


Рис. 3.1 Протизапальна активність Панкрео-Планту у діапазоні доз 36-90 мг/кг за умов карагенінового набряку, %

Протизапальна активність рослинного фітозасобу Панкрео-Плант у діапазоні доз 54-90 мг/кг достовірно перевищує дію відомого препарату з протизапальною дією натрію диклофенака у дозі 8 мг/кг (табл. 3.1, рис.3.1) у першу та другу години експерименту.

Отримані результати дозволяють припустити, що у механізмі реалізації даного фармакологічного ефекту лежить, характерний для рослинних фенолів, інгібуючий вплив на біогенні аміни та кініни, які виступають медіаторами запалення негайної фази.

Включення у процес запалення простагландинів змінює динаміку протизапальної дії рослинного засобу та препарату порівняння. Починаючи з 3 год експерименту, натрію диклофенак переважає антиексудативну

активність Панкрео-Планту.

Через те, що між дозами Панкрео-Планту 72 мг/кг та 90 мг/кг статистично значущої різниці не встановлено, для подальших доклінічних досліджень було обрано дозу 72 мг/кг.

3.2 Вивчення протизапальної дії засобу Панкрео-Плант на моделі зимозанового набряку

З метою підтвердження ймовірного антиліпооксигеназного механізму протизапальної дії Панкрео-Планту, було відтворено модель зимозанового набряку, у патогенезі якого провідну роль відіграє активація ліпооксигенази. Отримані результати наведено у табл. 3.2 та рис.3.2.

Таблиця 3.2

Протизапальна активність Панкрео-Плант за умов зимозанового запалення лапи у щурів (n = 6)

Умови досліджу	Динаміка розвитку запалення, ΔV – зміна об'єму нижньої кінцівки				
	0,5 год.	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.
Контрольна патологія	16,0 ± 1,00	19,50 ± 0,67	22,2 ± 0,91	27,3 ± 1,45	27,2 ± 1,17
Панкрео-Плант, 72 мг/кг	8,83 ± 0,60* [#]	11,7 ± 0,42* [#]	16,2 ± 0,60*	20,1 ± 0,95* ^{\$}	22,5 ± 0,43* ^{\$}
Кверцетин, 5 мг/кг	11,2 ± 0,54*	13,7 ± 0,61*	17,8 ± 0,54*	23,2 ± 0,75*	23,3 ± 0,76* ^{\$}
Натрію диклофенак, 8 мг/кг	12,3 ± 0,56*	13,3 ± 0,56*	13,3 ± 0,84*	15,7 ± 0,67*	14,0 ± 0,58*

Примітки:

1. ΔV – величина набряку
2. Відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, * – $p < 0,05$;
3. Відхилення показника достовірне по відношенню до

кверцетину, # – $p < 0,05$;

4. Відхилення показника достовірне по відношенню до диклофенаку натрію, \$ – $p < 0,05$.

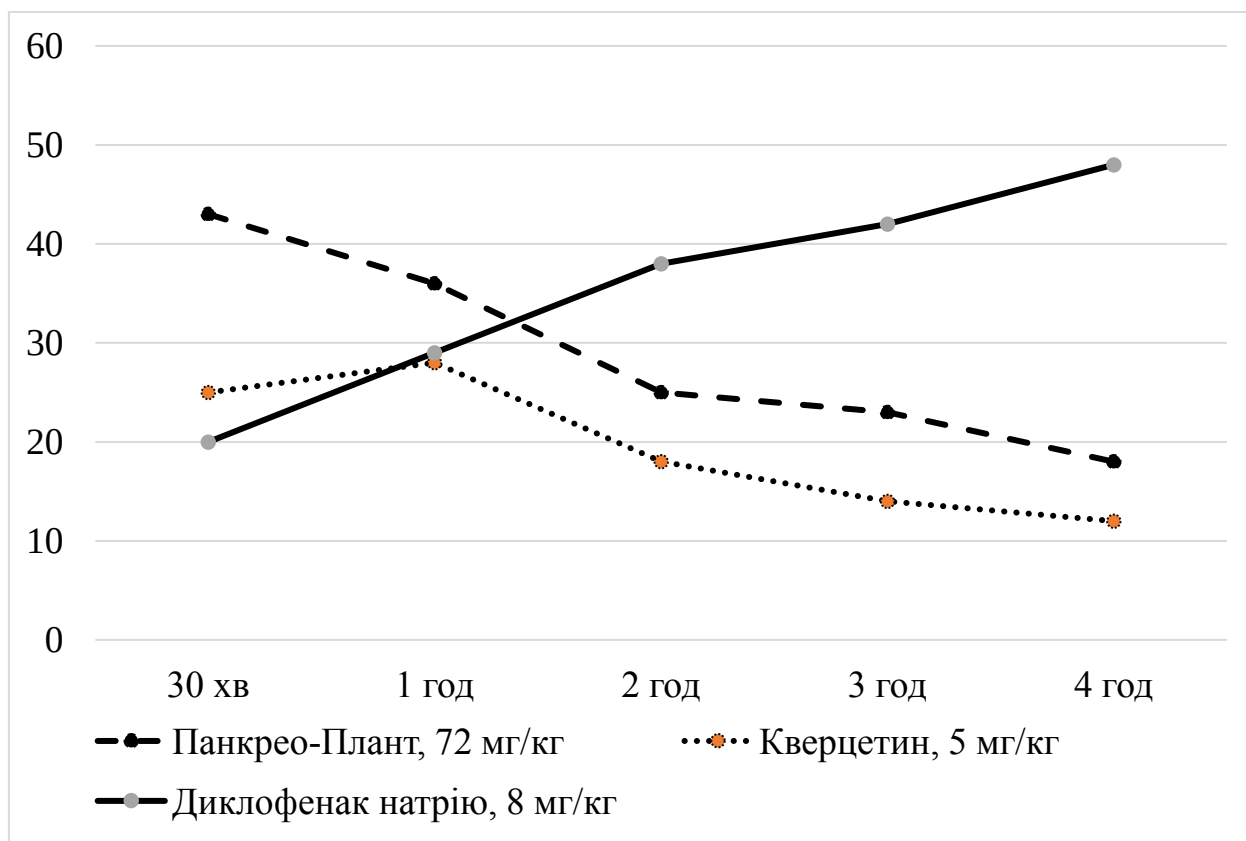


Рис. 3.2 Протизапальна активність Панкрео-Планту у дозі 72 мг/кг за умов зимозанового набряку, %

Встановлено, що Панкрео-Плант виявляє найбільшу протизапальну активність у перші дві години запалення, що, у відповідності до діючих методичних рекомендацій із вивчення нових лікарських засобів [71,211], дозволяє стверджувати про його антиліпоксигеназну активність.

Слід зазначити, що за протизапальною дією у перші години гострого зимозанового запалення, Панкрео-Плант перевищує не лише активність натрію диклофенаку, механізм якого полягає у інгібуванні циклооксигенази, але і відомого засобу кверцетину, який має доведену антиліпоксигеназну активність [214].

Протизапальна активність натрію диклофенаку досягає і найбільших

показників в експерименті на 3-4-ту год, що характерно для нестероїдних протизапальних засобів, які практично не впливають на активність ліпооксигенази, а інгібують циклооксигеназу.

Таким чином, комбінований фітозасіб Панкрео-Плант чинить протизапальну дію, яка у перші години гострого запалення перевищує активність натрію диклофенаку та кверцетину.

Наявність протизапальної дії у рослинного засобу Панкрео-Плант є однією із важливих передумов наявності гепатопротекторної дії.

3.3 Дослідження гострої токсичності полікомпонентного засобу Панкрео-Плант

На сьогоднішній день безпека застосування лікарських препаратів є не менш важливим аспектом ніж специфічна активність при фармакологічному вивченні [85]. Особливо важливим є вивчення безпеки лікарських засобів, що призначені для лікування захворювань печінки.

З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD_{50} гостру токсичність комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант вивчали на статевозрілих білих безпорідних щурах за умов внутрішньо-шлункового введення. Відповідно до рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [71,216] шлях введення обраний відповідно до передбачуваного способу застосування препарату в клінічній практиці.

Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності лікарських препаратів є максимальна доза IV класу токсичності з урахуванням шляху введення, яка за умов внутрішньошлункового введення становить 10000 мг/кг) [71].

Вивчення гострої токсичності засобу Панкрео-Плант проводили у дозах 5000 мг/кг та 10000 мг/кг (табл. 3.3).

Як показали проведені дослідження, після одноразового внутрішньошлункового введення засобу Панкрео-Плант у дозі 5000 мг/кг та у

дозі 10000 мг/кг загибелі тварин не спостерігали (див. табл. 3.3): тварини були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові та світлові подразники. Процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання і судом не спостерігали. Після закінчення терміну спостереження (14 доба) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом з метою проведення макроскопічного огляду і встановлення коефіцієнтів маси внутрішніх органів. Негативного впливу на стан внутрішніх органів під впливом введення великих доз засобу Панкрео-Плант не зафіксовано.

Таблиця 3.3

**Дослідження гострої токсичності засобу Панкрео-Плант за умов
внутрішньошлункового введення статевозрілим щурам**

Групи тварин	Доза, мг /кг	Ефект, що спостерігали, кількість загиблих тварин / загальна кількість тварин у групі	
		самці	самки
Панкрео-Плант	5000	0 / 6	0 / 6
	10000	0 / 6	0 / 6

Примітка: n - кількість щурів у групі, n = 6

Слід зазначити, що максимальною дозою, яку можна ввести внутрішньошлунково у відповідності до діючих рекомендацій, є доза 10000 мг/кг. Рослинні екстракти невеликі за масою, але займають великий об'єм, коли їх вводять у вигляді водної суспензії. Збільшення дози для введення тваринам було фізично неможливе.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження, за умов внутрішньошлункового введення, доза 10000 мг/кг засобу Панкрео-Плант не чинить токсичної дії, що дозволяє віднести рослинний засіб за класифікацією токсичності до V класу «Практично нетоксичні речовини» [71].

Висновки до розділу 3

1. За результатами проведених досліджень з вибору дози засобу Панкрео-Плант, встановлено, що оптимальною за протизапальною дією є доза 72 мг/кг, яка за умов відтворення карагенінового запалення лапи у щурів не поступається вірогідно дозі 90 мг/кг, перевищує ефективність препарату порівняння натрію диклофенаку.

2. Підтвердженням протизапальної дії засобу Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг є його потужна дія на моделі зимозанового набряку, особливо виражена у перші години, коли провідним флогогеном є ліпооксигеназа. За протизапальною дією Панкрео-Плант у перші години експерименту достовірно перевищує препарати порівняння натрію диклофенак і кверцетин.

3. Дослідження гострої токсичності засобу Панкрео-Плант при внутрішньошлунковому введенні у максимальній дозі, яку можна ввести тваринам таким шляхом – 10000 мг/кг, дозволяє віднести засіб до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», через те, що всі тварини залишились живими, негативної дії не зафіксовано.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Протизапальна активність комбінованого рослинного засобу «Панкрео-Плант». *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021. Том 15, №5. С. 305–312. DOI:10.33250/15.05.305 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

2. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-Плант. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів: V Міжнар. наук.–практ. конф., 11 – 12 березня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 847.*

3. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: наук.–практ. Internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, 20–21 жовтня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 143.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

У міжнародному класифікаторі захворювань МКЗ-10 одна із найбільших груп є група K71 «Токсичні ураження печінки», яка об'єднує лікарські, токсичні та комбіновані із алкоголем ушкодження печінки [86]. Дія токсинів, відповідно до їх концентрації та хімічної структури призводить до гострого, підгострого або хронічного пошкодження печінки, гострої жирової інфільтрації, холестатичної жовтяниці, гранульом печінки, гепатиту, цирозу печінки тощо. Такі пошкодження мають виражений дозозалежний характер гепатотоксичності, модифікують ковалентний зв'язок між клітинними компонентами та метаболітами ксенобіотиків, сприяють утворенню активних форм кисню всередині та поза гепатоцитів, активації шляхів передачі сигналу, які змінюють загибель клітин або механізм виживання, пошкодженню клітинних мітохондрій, що призводить до змін у генерації АТФ [87, 88]. Комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант із встановленою антиоксидантною, мембранопротекторною дією можна розглядати як перспективний гепатопротектор із антитоксичним ефектом.

4.1 Вивчення фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту

Серед багаточисельних патогенетичних механізмів розвитку переважної більшості токсичних захворювань печінки провідну роль відіграє некерована активація процесів ПОЛ. Тому метою даного фрагменту наукового дослідження було вивчення гепатопротекторної дії комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів, провідною ланкою патогенезу якого, як відомо із літературних даних, є

саме некерована активація процесів ВРО в мембранах гепатоцитів, що призводить до масштабного порушення всіх функцій печінки (антитоксичної, білоксинтетичної, обміну вуглеводів, ліпідів тощо). Результати експерименту наведено в табл. 4.1 – 4.3.

Таблиця 4.1

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на коефіцієнт маси печінки та їх антицитолітична дія при гострому тетрахлорметановому гепатиті у щурів (n=8)

Умови досліджу	КМП, %	АлАТ у гомогенаті печінки, ммоль/год·л	АлАТ сироватки крові, ммоль/год·л
Інтактний контроль	2,67±0,01	1,09±0,03	0,69±0,09
Контрольна патологія	3,72±0,08**	3,17±0,11**	2,26±0,05**
Панкрео-Плант, 72 мг/кг	2,98±0,03** #	1,73±0,04* # \$	1,16±0,03 * # \$
Силімарин, 25 мг/кг	3,01±0,05** #	2,05±0,07** #	1,51±0,05** #

Примітки: КМП - Коефіцієнт маси печінки

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

Гострий тетрахлорметановий гепатит характеризується значною деструкцією гепатоцитів, маркером якої є розвиток синдромом цитолізу із збільшенням активності АлАТ у гомогенаті печінки у 2,9 разу, у сироватці крові – у 3,3 разу. Достовірне підвищення КМП на 39 % свідчить про тяжку

тетрахлорметанову інтоксикацію та розвиток запального процесу в органі із збільшенням маси печінки (табл. 4.1).

Експериментальний гострий токсичний гепатит супроводжується виразним порушенням жовчовидільної функції печінки у щурів (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Дослідження впливу засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на показники жовчовидільної функції на моделі гострого тетрахлорметанового ураження (n=8)

Умови досліджу	Об'єм жовчі, мл/100 г	Швидкість секреції жовчі, мг/хв · 100 ⁻¹
Інтактний контроль	2,07±0,10	4,76±0,12
Контрольна патологія	0,48±0,03**	1,35±0,09 **
Панкрео-Плант, 72 мг/кг	1,15±0,04* #	3,11±0,13 ** #
Силімарин, 25 мг/кг	1,29±0,14* #	3,39±0,20 ** #

Примітки:

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

Об'єм жовчі у тварин групи контрольної патології становив 23 % від фізіологічного рівня у інтактних тварин, швидкість секреції жовчі знизилась у 3,5 рази (табл.4.2).

Відомо, що холестерол є попередником жовчних кислот – фізіологічних регуляторів зовнішньосекреторної функції печінки. Причинами порушення процесів жовчоутворення та жовчовиділення є саме патологічні зміни у обміні холестеролу та утворенні жовчних кислот, поряд із зниженням транспортної здатності мембран гепатоцитів. Зміни вмісту холестеролу та жовчних кислот наведено у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на зміни вмісту холестеролу та жовчних кислот при гострому тетрахлорметановому гепатиті у щурів (n=8)

Умови досліджу	Холестерол сироватки крові, ммоль/л	Холестерол жовчі, мг/хв/100г	Жовчні кислоти, мг/хв/100 г
Інтактний контроль	1,51±0,07	30,4±1,05	827±15,4
Контрольна патологія	2,76±0,09**	13,4±0,53**	456±31,5 **
Панкрео-Плант, 72 мг/кг	2,14±0,08 * #	20,3±0,89**##	678±32,0 * #
Силімарин, 25 мг/кг	2,01±0,06* ##	21,4±0,74**##	716±27,0 * ##

Примітки:

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

Після токсичного ураження тетрахлорметаном у тварин групи контрольної патології спостерігалось достовірне зниження вмісту холестеролу у жовчі, яке становило 44 % від рівня інтактного контролю. У сироватці крові даний показник у цей же термін дослідження на 82 % перевищував рівень норми.

У 1,8 разу знижено вміст жовчних кислот у жовчі нелікованих тварин. Встановлена гіперхолестеринемія на тлі зниження холестеролу та жовчних кислот у жовчі свідчить про розвиток синдрому холестазу в ураженій печінці. Збільшення вмісту холестеролу у сироватці крові є також компенсаторною реакцією при інтенсифікації процесів ПОЛ, тому що за гіперхолестеринемії холестерин легше вбудовується у мембрани клітин і стабілізує їх. Тому

необхідно було з'ясувати зміни у балансі ПОЛ-АОС для більш повного розуміння картини патогенезу токсичного ураження печінки (табл. 4.4).

Експериментальний гепатит супроводжувався активацією процесів ПОЛ, про що свідчить достовірне підвищення проміжних (ДК) і кінцевих (ТБК-реактанти) продуктів окиснення ліпідів у 2,2 і 3,1 рази у гомогенаті печінки відносно показників інтактного контролю. У групі контрольної патології спостерігали також суттєве зниження активності АОС, про що свідчило виснаження пулу ВГ у 2 рази у порівнянні з інтактним контролем та зменшення активності каталази на 41 % (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на показники системи ПОЛ-АОС за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів (n=8)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Панкрео-Плант, 72 мг/кг	Силімарін, 25 мг/кг
Гомогенат печінки				
ТБК- реактанти, мкмоль/г	80,6±0,88	246±4,65*	126±5,11* # \$	183±4,68 * #
ДК, мкмоль/г	4,94±0,23	10,9±0,35 *	6,05±0,45 # \$	7,35±0,22 * #
ВГ, умов. од.	121±3,56	61,3±1,96*	95,2 ±5,99* #	81,2±2,71* #
Каталаза, мккат/л	0,39±0,02	0,23±0,01*#\$	0,33±0,01* # \$	0,29±5,11* #
Сироватка крові				
ТБК- реактанти, мкмоль/л	1,13±0,04	3,16±0,07*	1,82±0,07*# \$	2,42±0,06 * #
ВГ, умов. од.	67,8±1,31	29,4± 1,52*	64,4 ±2,35* # \$	50,6±2,16 * #

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: * – $p < 0,01$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p < 0,01$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину: \$ – $p < 0,05$.

Введення Панкрео-Планту у лікувально-профілактичному режимі сприяло нормалізації біохімічних і функціональних показників стану печінки.

Зареєстровано вірогідне зниження КПМ на 20 % ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології.

Підтвердженням антитоксичної дії засобу Панкрео-Плант за умов гострої тетрахлорметанової інтоксикації, яка проявлялась зниженням деструкції гепатоцитів, є значне зниження синдрому цитолізу, верифіковане за зменшенням активності АлАТ у 1,8 – 1,9 рази у сироватці крові та у гомогенаті печінки відносно показників групи контрольної патології (табл. 4.1). Слід відзначити, що, хоча протизапальний ефект силімарину був на рівні із Панкрео-Плантом за антицитолітичним ефектом, референс-препарат достовірно поступався комбінованому засобу Панкрео-Плант.

За умов введення засобу Панкрео-Плант відбувається відновлення процесів жовчоутворення, що підтверджено показниками швидкості секреції жовчі та об'ємом жовчі на 100 г тварини, які незначно поступаються при введенні силімарину (табл. 4.2).

Введення засобу Панкрео-Плант на тлі гострої тетрахлорметанової інтоксикації попереджує розвиток гіперхолестеринемії та синдрому холестазу, про що свідчить зниження у 1,3 рази холестеролу у сироватці крові та спостерігається нормалізація вмісту жовчних кислот та холестеролу у жовчі (табл. 4.3). Вплив Панкрео-Планту на показники жовчоутворення, хоча і поступалися ефективності відомому гепатопротектору силімарину, але не мали статистично значущих відмінностей.

Панкрео-Плант має виразну антиоксидантну активність, на що вказує достовірне зниження вмісту ДК (у 2,2 рази) і ТБК-реактанти (у 1,5 разу) у печінці відносно групи контрольної патології, тим часом як референс-препарат силімарин знижував відповідні процеси пероксидації зі значно меншою ефективністю: ДК – у 1,5 разу, ТБК-реактивів у 1,9 разу.

Досліджуваний засіб сприяв відновленню функції АОС, про що свідчить достовірне збільшення рівня ВГ у гомогенаті печінки до 78,7 % відносно

групи інтактного контролю, у сироватці крові до 94,4 % фізіологічної норми інтактних тварин. Вплив силімарину на відновлення пулу ВГ був нижчим, причому показник у сироватці крові вірогідно поступався засобу Панкрео-Плант (67,1 % та 74,6 % відповідно) [210].

Аналогічні зміни спостерігали при вивченні активності каталази – ферментативної ланки АОС. Панкрео-Плант нормалізував активність каталази, яка лише на 16 % була нижче показника інтактного контролю, та вірогідно перевищував ефективність препарату порівняння силімарину, при введенні якого активність каталази була на 26 % нижча від фізіологічного рівня (табл. 4.4).

Встановлено, що комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг виявляє потужний антиоксидантний ефект, що вищий за активність препарату порівняння силімарину у дозі 25 мг/кг за двома напрямками: пригнічує активність процесів ПОЛ, про що свідчить зменшення рівня ТБК-реактивних та ДК в середньому у 1,5-2,2 рази; відновлює функції ферментативної та неферментативної ланки антиоксидантної системи, що характеризується зростанням рівня ВГ та нормалізацією активності каталази (табл. 4.4).

Отже, на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант значно знижує активність процесів цитолізу та гіпертрофію печінки, нормалізує процеси жовчоутворення та жовчовиділення, виявляє виражений антиоксидантний ефект: стримує інтенсифікацію процесів ПОЛ, нормалізує активність АОС.

За отриманими експериментальними даними, встановлено виражений гепатопротекторний ефект засобу Панкрео-Плант за умов гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту. У механізмі захисної дії нового засобу на гепатоцити значну роль має його здатність чинити виражену антицитолітичну активність та потужну антиоксидантну дію, які значно перевищують дію препарату порівняння силімарину.

4.2 Дослідження впливу Панкрео-Плант на моделі підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту

Сучасні наукові публікації доводять, що алкогольні ураження печінки, а особливо, при їх комбінованому впливі на печінку із ксенобіотиками-гепатотоксинами, не лише порушують регуляцію окислювально-відновного, ліпідного, вуглеводного обміну, але й індукують мітохондріальну дисфункцію, яка призводить до загибелі клітини [89]. Вищезазначене обумовило доцільність дослідження впливу комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант за умов підгострого алкогольно-тетрахлорметанового ураження печінки.

4.2.1 Вплив Панкрео-Плант на клінічні та біохімічні показники на тлі підгострого етанол -тетрахлорметанового гепатиту.

Підгострий етанол-тетрахлорметановий гепатит характеризується тяжким ураженням печінки, через те що до впливу потужного гепатотоксину тетрахлорметану доєднується токсичний вплив етанолу на печінку, 80 % якого здійснюється саме у цьому органі із утворенням гепатотоксичного метаболіту ацетальдегіду.

Інтегральним показником розвитку підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту є показник маси печінки (табл. 4.5).

У тварин групи контрольної патології зареєстровано збільшення ваги печінки у 1,5 разу ($p < 0,0020$) відносно групи інтактних тварин, що пов'язано із розвитком ураження паренхіми печінки, недостатністю компенсаторних процесів та розвитком гепатомегалії. Введення комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант, вірогідно нормалізувало досліджуваний показник. Вага печінки була зменшена на 6 % відносно групи контрольної патології ($p < 0,0020$), і хоча мала статистично значущу різницю із фізіологічними показниками у тварин групи інтактного контролю, але зареєстровано

тенденцію до більш високої ефективності у порівнянні із аналогічним показником у тварин, що отримували препарат порівняння силімарин (табл. 4.5). Одними із найбільш важливих маркерних показників ураження печінки, є активність ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ (рис. 4.1).

Таблиця 4.5

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на масу печінки за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту у щурів (n=6)

Показник	p (Крускал-Уолліс)	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Панкрео-Плант, 72 мг/кг	Силімарин, 25 мг/кг
Маса печінки, г	0,0020	3,08 (2,85÷3,45)	4,63 (4,49÷4,96) *	4,36 (3,93÷4,63) */**	4,44 (3,55÷5,06) *

Примітки: $p_{\text{експ.гр}}$

1. $p_{\text{експ.гр}}$ – рівень статистичної значущості при порівнянні всіх експериментальних груп у кожному терміні дослідження без включення вихідних значень (метод Крускала-Уолліса);
2. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
3. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні).

Синдром цитолізу є стабільним інформативним показником деструкції гепатоцитів, що вважається характерною ознакою патогенезу підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту (рис. 4.1).

Як видно із рис. 4.1. та 4.2. у тварин груп контрольної патології зареєстровано масштабний синдром цитолізу із збільшенням у сироватці крові АлАТ у 3,1 разу (вірогідна різниця із інтактним контролем, критерій Манна-Уїтні) (рис 4.1) та АсАТ у 2,05 разу (вірогідна різниця із інтактним контролем, критерій Манна-Уїтні) (рис 4.2).

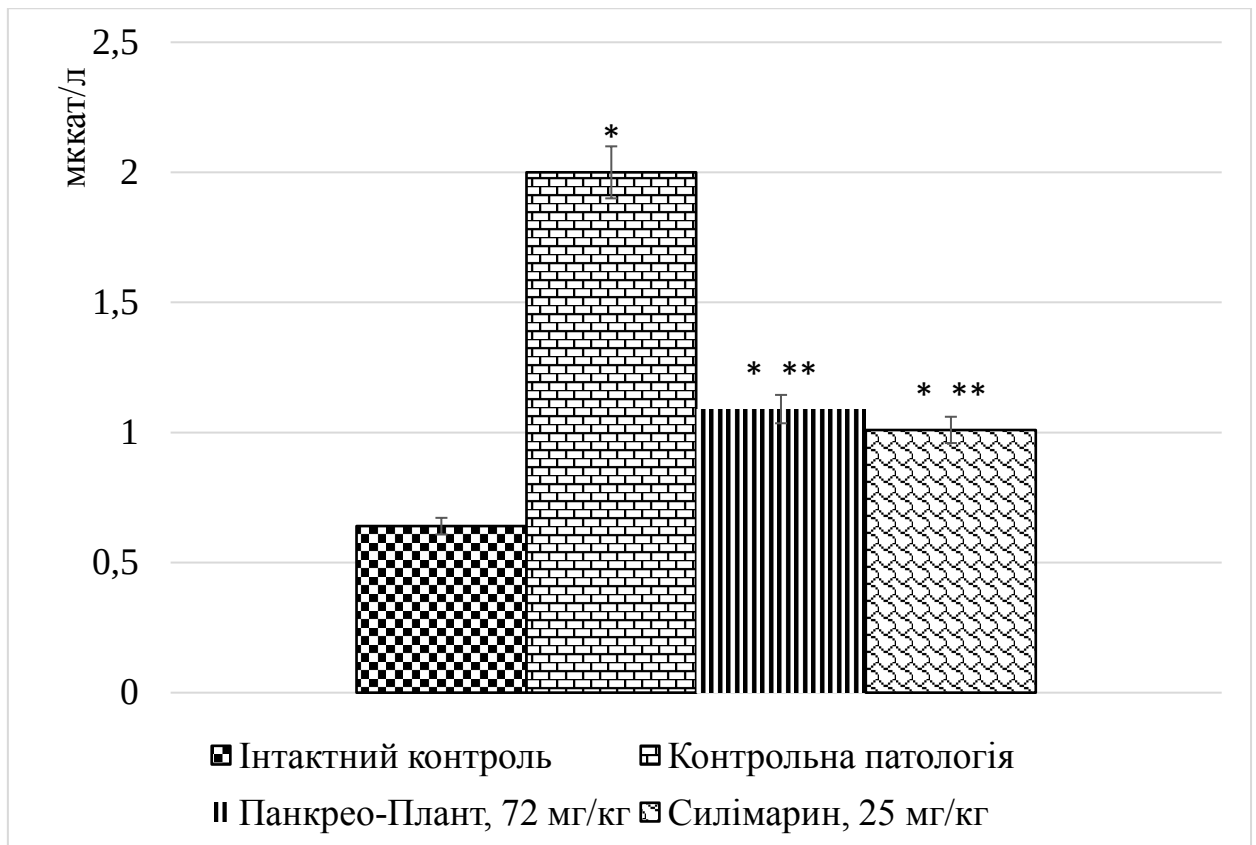


Рис. 4.1 Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на активність АЛАТ у сироватці крові щурів за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту (n=6)

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні)

Введення засобу Панкрео-Плант чинило значний антицитолітичний ефект, що верифіковано за зниженням АЛАТ на 46 % (вірогідна різниця із групою контрольної патології, критерій Манна-Уїтні) (рис 4.1) та АсАТ на 31 % (вірогідна різниця із групою контрольної патології, критерій Манна-Уїтні) (рис 4.2).

Статистично значущих відмінностей за антицитолітичним ефектом із препаратом порівняння силімарином не зафіксовано.

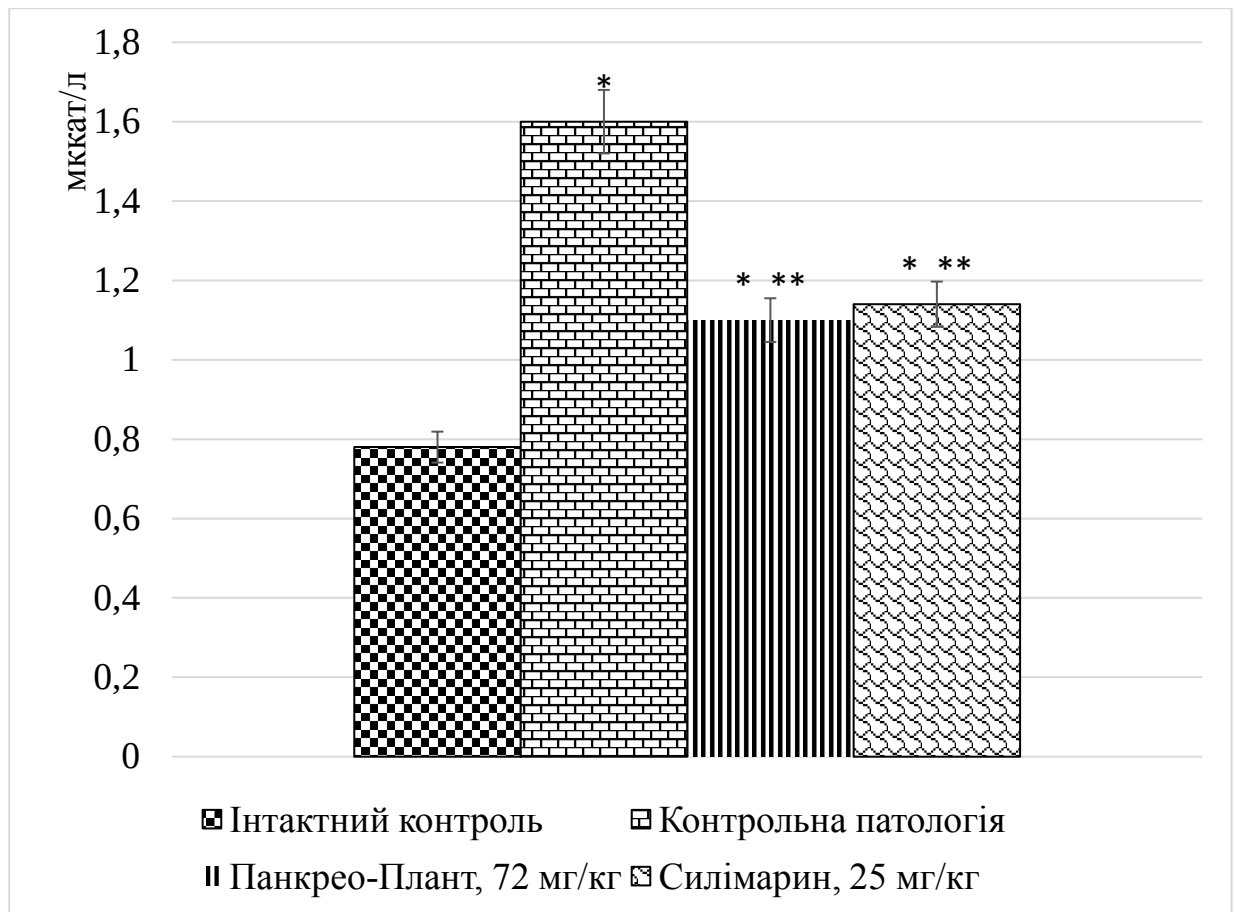


Рис. 4.2 Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на активність АсАТ у сироватці крові щурів за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту (n=6)

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні)

Не менш важливим за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту є формування оксидативного стресу, тому що продукти вільнорадикального окиснення є індукторами некерованого ПОЛ, у результаті чого порушується структура мембрани печінки та її основні функції. Показники ПОЛ-АОС у щурів із модельною патологією наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння на показники
ПОЛ-АОС за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту у
щурів (n=6)**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Панкрео-Плант, 72 мг/кг	Силімарин, 25 мг/кг
Сироватка крові				
ТБК-реактанти, мкмоль/л	0,13±0,01	0,42±0,02*	0,20±0,01 */**/**	0,31±0,01 */**
Гомогенат печінки				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	19,23±2,15	73,93±7,67*	24,36±2,52 **/**	48,29±2,54 */**
ВГ, мкмоль/г	9,00±0,68	5,04±0,28*	7,03±0,25 */**/**	6,12±0,17 */**

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні)
3. *** – статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину (критерій Манна-Уїтні)

Встановлено, що підгострий етанол-тетрахлорметановий гепатит супроводжується значним зсувом балансу ПОЛ-АОС у бік активації процесів пероксидації. У тварин групи контрольної патології вміст ТБК-реактивів у сироватці крові перевищує показники інтактного контролю у 3,2 разу (критерій Манна-Уїтні) у гомогенаті печінки у 3,8 разу (критерій Манна-Уїтні), що свідчить про розвиток масштабного оксидативного стресу, який

супроводжується одночасним зниженням активності ендогенної антиоксидантної системи організму, про що свідчить зниження вмісту ВГ у гомогенаті печінки нелікованих щурів на 44 % (вірогідна різниця із інтактним контролем, критерій Манна-Уїтні).

Введення Панкрео-Планту сприяло значній нормалізації балансу ПОЛ-АОС, зареєстровано у зниженні ТБК-реактивів у сироватці крові у 1,8 разу (вірогідна різниця із контрольною патологією, критерій Манна-Уїтні), у гомогенаті печінки - у 3 разу (вірогідна різниця із контрольною патологією, критерій Манна-Уїтні). Антиоксидантна активність Панкрео-Планту верифікована за збільшенням вмісту ВГ у гомогенаті печінки на 39 % відносно групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні).

Слід зазначити, що за умов відтворення підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту у щурів, антиоксидантна дія Панкрео-Планту вірогідно перевищувала ефективність препарату порівняння силімарину (табл. 4.6).

Панкрео-Плант знижував рівень ТБК-реактивів у сироватці крові ефективніше ніж препарат порівняння силімарин у 1,5 разу (критерій Манна-Уїтні), у гомогенаті печінки - у 2 разу (критерій Манна-Уїтні), підвищував пул ВГ у 1,1 рази (критерій Манна-Уїтні).

4.2.2 Гістологічне дослідження печінки та підшлункової залози за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту

Підтвердженням ефективності комбінованого фітозасобу Панкрео-Планту за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту є гістологічні дослідження печінки та підшлункової залози [208]. Як показала світлооптична мікроскопія, у печінці інтактних щурів часточковий рисунок тканини мав характерний для щурів невиразний вид (рис. 4.3). У центрі часточки міститься центральна виносна вена (перивенозна, централобулярна зона).

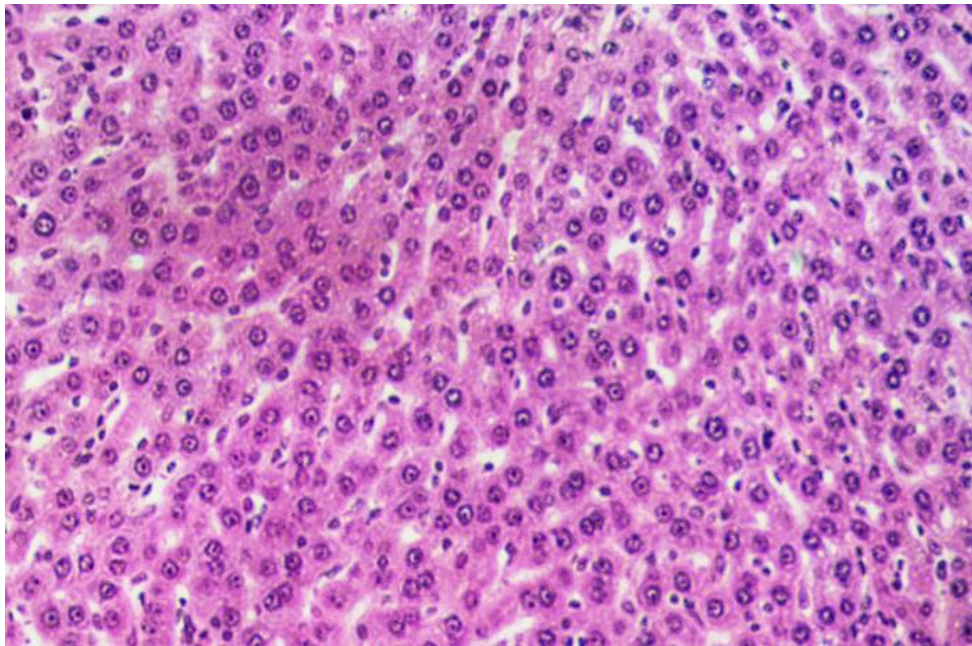


Рис. 4.3 Препарат печінки інтактного щура. Балковий рисунок не порушено, гепатоцити звичайної форми і розміру, синусоїдальні капіляри без змін. Гематоксилин-еозин. x 200.

Межі часточок визначалися за тріадами (портальними трактами – перипортальні зони). Зони тріад вузькі. Між цими зонами розрізняють проміжну зону. Ендотелій термінальних (кінцевих) гілок ворітної вени і артерії, інших кровоносних судин, епітелій жовчних протоків не змінено. Радіальна направленість тяжів гепатоцитів не порушена. Гепатоцити за формою, розміром, чіткістю клітинних меж відповідали фізіологічній нормі. Ядра клітин овальні, центрально розташовані, в основному нормохромні, помірно варіювали за розміром, містили переважно по одному ядерцю. Цитоплазма клітин рівномірно пофарбована. Клітин, що знаходилися у стадії поділу, не виявлено. Наявність двоядерних гепатоцитів у межах нормальної. Внутришньочасточкові синусоїдальні капіляри помірно розширені, вільні від еритроцитів. Ендотеліальна вистилка синусоїдів, клітини Купфера спокійні. Простори Малла (невеликі щілини між паренхімою печінки та сполучною тканиною, що оточує гілки зворотної вени у тріадах) – складові системи лімфовідводу у печінці, містили незначну або помірну кількість лімфоцитів та макрофагів (рис. 4.4.).

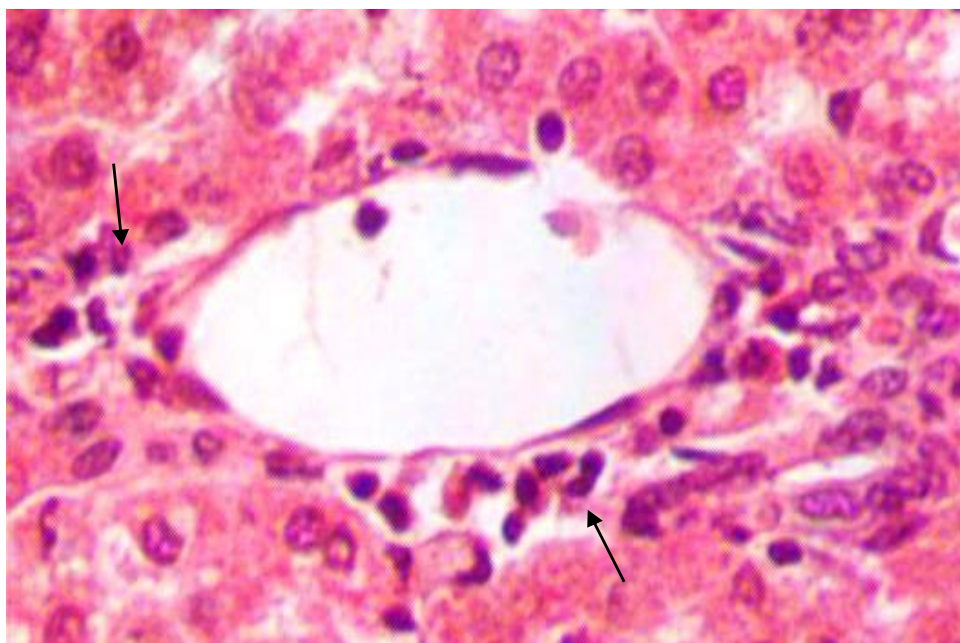


Рис. 4.4 Препарат печінки інтактного щура. Простір Малла (стрілка), з незначною кількістю лімфоцитів та макрофагів. Фарбування гематоксилін-еозином. x400.

Фарбування суданом не виявило ознак накопичення жиру у цитоплазмі клітин (рис. 4.5), ШК-реакція показала інтенсивну насиченість цитоплазми гепатоцитів глікогеном (рис. 4.6).

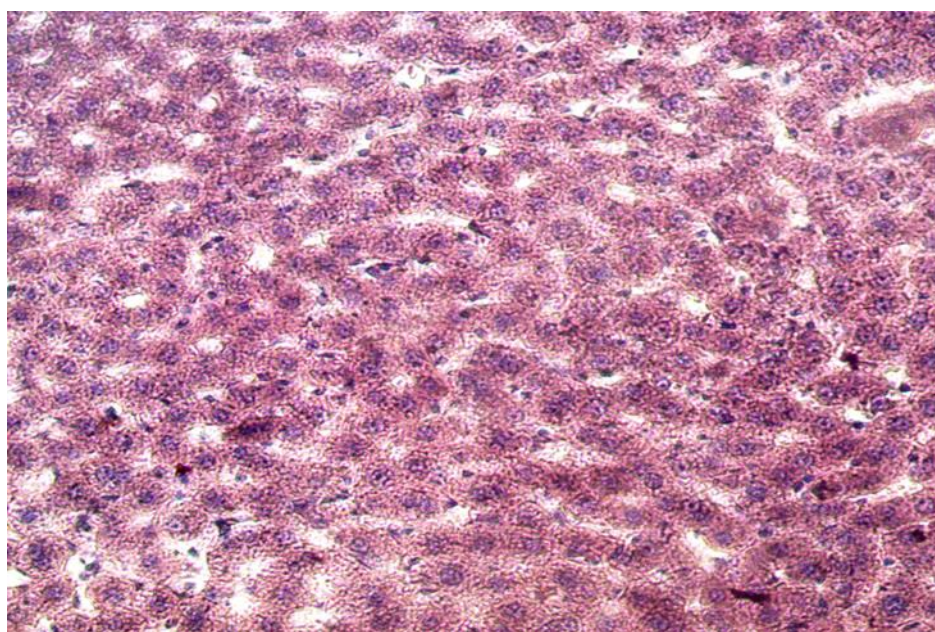


Рис. 4.5 Препарат печінки інтактного щура. Відсутність накопичення жиру у цитоплазмі гепатоцитів. Судан IV-гематоксилін. x250.

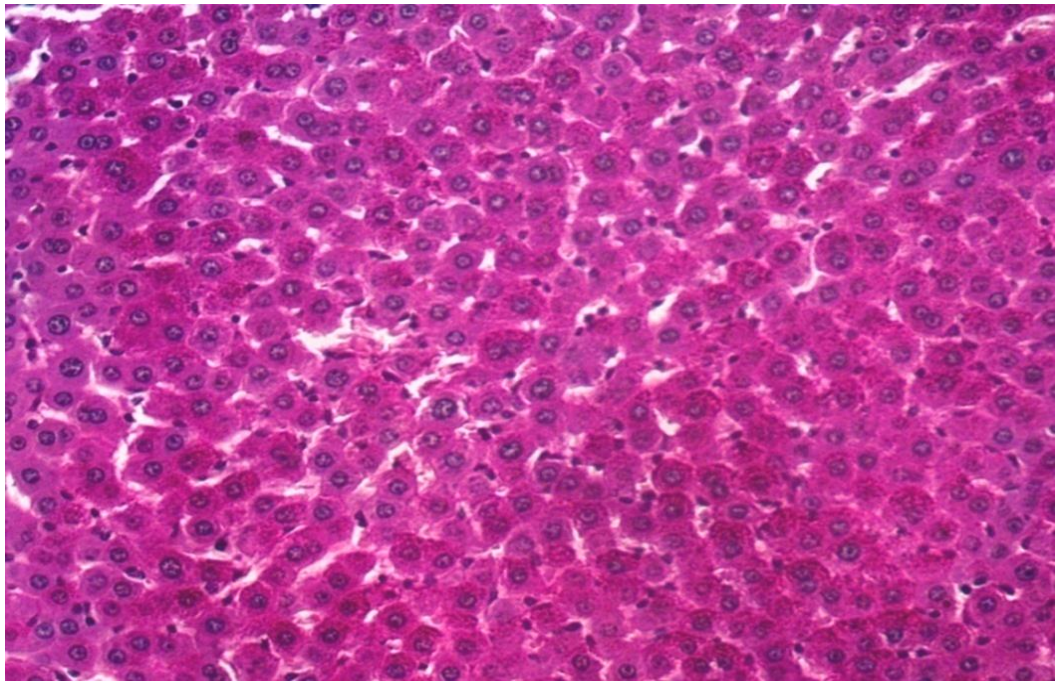


Рис. 4.6 Препарат печінки інтактного щура. Рівномірний розподіл гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів. ШІК-реакція за Мак-Манусом-гематоксилін. x200.

Морфометрична оцінка стану печінки щурів наведена у таблиці 4.7.

Не менш важливим було провести гістологічне дослідження стану підшлункової залози, яка також може зазнавати деструктивних змін за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. У тварин групи інтактного контролю (рис. 4.7, 4.8, 4.9) підшлункова залоза відповідає фізіологічній нормі. На мікропрепаратах видно, що паренхіма залози поділена на часточки, між якими розташовані перегородки – сполучнотканинні тяжі, в яких проходять кровоносні судини, нерви, вивідні протоки. Міжчасточкова сполучна тканина доволі скудна. Протокова система (внутрішньочасточкові та міжчасточкові вивідні протоки) без видимих змін. Стінки протоків вистелені одношаровим кубічним епітелієм. Артерії та вени різних калібрів візуально не змінені. Кровоносні капіляри та венули мікроциркуляторного русла простежуються слабо. Залозиста тканина представлена екзокринною та ендокринною складовими (рис. 4.7).

Таблиця 4.7

Напівкількісна оцінка виразності патологічних змін у паренхімі печінки щурів за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту (n=6)

Група щурів	Ознаки, бали			
	Некроз	Жирова дистрофія	Запальна реакція	Збереженість структури
Інтактний контроль	0	0	0	4
Контрольна патологія	3,5 *	3,66 *	3,0 *	1,0 *
Панкрео-плант, 72 мг/кг	2,0 */**/**	2,66 */**	2,5 */**	2,08*/**
Силімарин, 25 мг/кг	3,0 */**/**	2,83 */**	2,66 */**	2,5 */**

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні)
3. *** – статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину (критерій Манна-Уїтні)

Екзокринна паренхіма подана кінцевими відділами секреторних залоз – ацинусами, які щільно розташовані. Ацинуси склалися з одного шару залозистих клітин, для яких характерно розподіл на дві по різному профарбовані зони: базальну базофільну зону, де містилося округле, щільне одне ядро, та еозинофільну центральну зону, що містила дрібні зерна зимогену. Співвідношення зон коливалося у межах 1:1,5 – 1:2,5, що відбиває характерний для ацинарних клітин асинхронний характер функції. Візуальних ознак порушення структури ацинусів не виявлено (рис. 4.7).

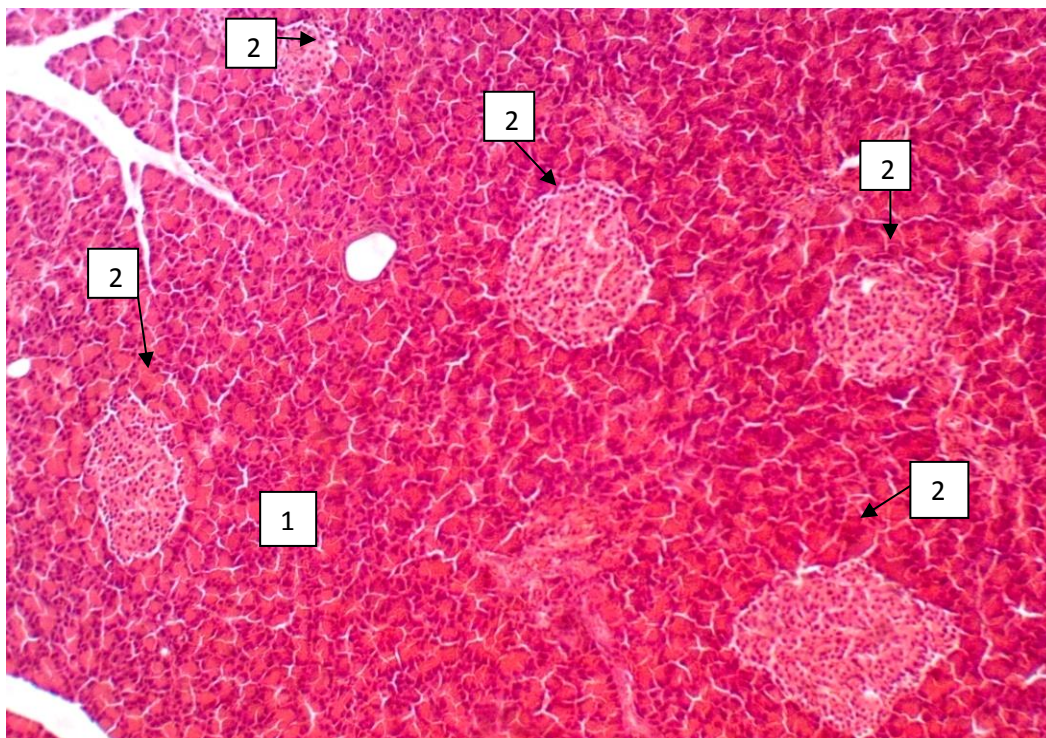


Рис. 4.7 Препарат підшлункової залози інтактного щура. Нормальний стан екзокринної (1) та ендокринної (2) складових. Гематоксилін-еозин. x100.

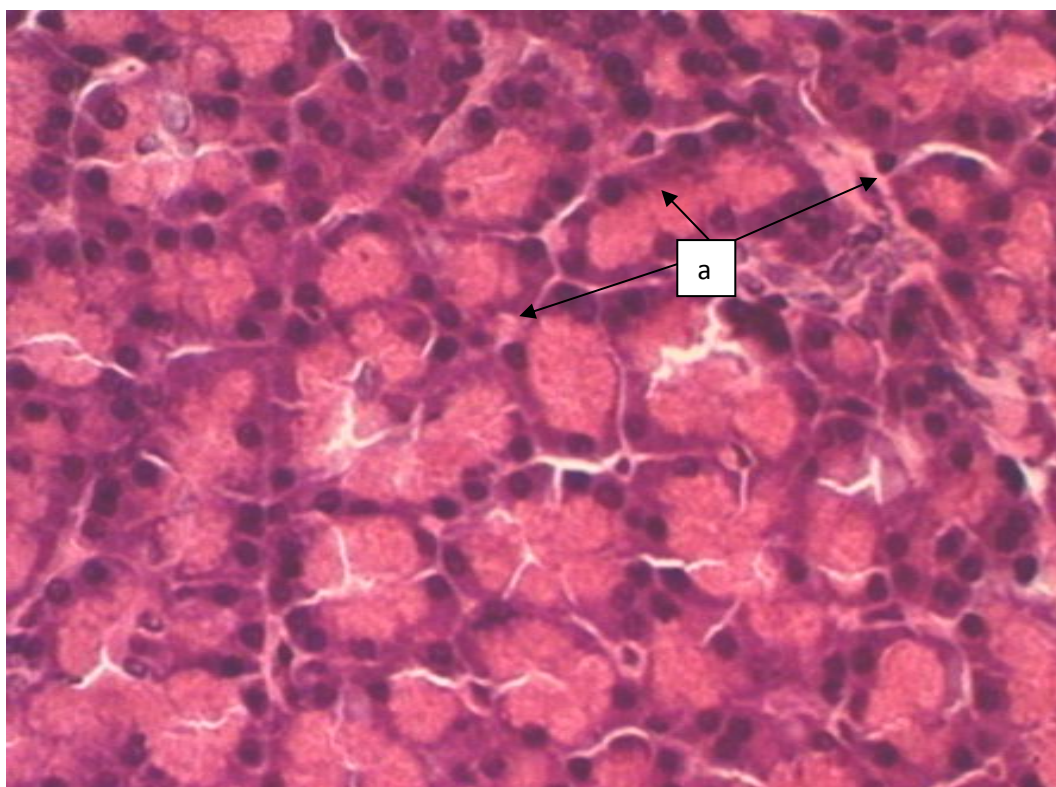


Рис. 4.8 Препарат екзокринної паренхіми підшлункової залози інтактного щура. Компактне розташування ацинусів (а), чітка двозонально пофарбована цитоплазма ацинарних клітин. Гематоксилін-еозин. x250.

Ендокринна складова залози подана панкреатичними островками (ПО), які чітко відмежовані від оточуючої екзокринної паренхіми, мали округлу чи овальну форму, лише окремі великі островки були не зовсім типової форми. Основну масу клітин у островках складали світлі полігональні бета-клітини, які доволі щільно та рівномірно розміщені у центральній частині. Між тяжами клітин у ряді островків видно поширені синусоїдальні капіляри. По периферії островків ланцюжком розташовані альфа-клітини (рис. 4.9). Такий характер розташування альфа- і бета-клітин у островку є типовим для даного виду тварин. Морфометрична оцінка стану підшлункової залози наведено у табл. 4.8.

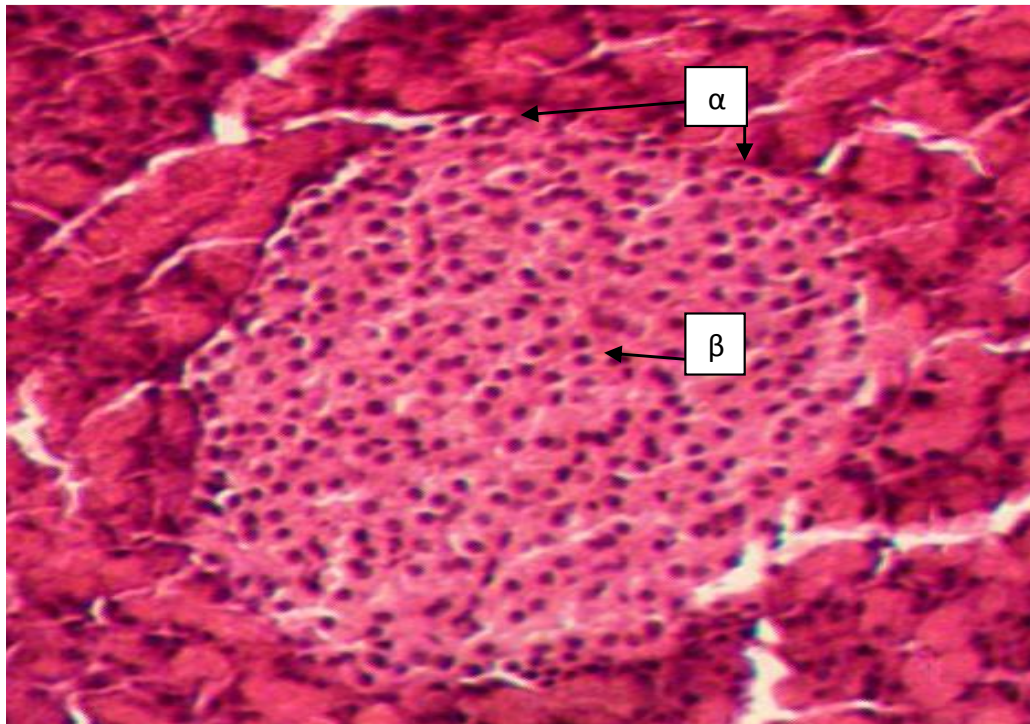


Рис. 4.9 Препарат панкреатичного острівка підшлункової залози інтактного щура. Центральне розташування бета-клітин (β), периферичне – альфа-клітин (α). Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

Середня чисельність ПО у мікропрепараті складала 25 одиниць. За даними морфометрії у інтактних щурів основну масу складали островки III класу – середні – 58,4 %. На долю дуже дрібних і дрібних островків (I – II клас) приходилося 20,1 %; великі островки (IV клас) займали 20,8 %. Гігантські

островки (V клас) були поодинокі і визначалися не у всіх мікропрепаратах. Функціональний індекс становив 4 бали (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Напівкількісна оцінка виразності патологічних змін у підшлунковій залозі щурів із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатиту (n=6)

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Панкрео-Плант, 72 мг/кг	Силімарин, 25 мг/кг
Загальна кількість ПО	25,00 (24; 26)	27,50 (27; 29)*	25,00 (24; 26)**	25,50 (25; 26)**
I - II (5-15 клітин; 16-30 клітин)	5,00 (4 ;5)	7,00 (7; 7)*	5,00 (5; 5)**/ ***	6,00 (6; 7)*/**
III (31-60 клітин)	15,00 (14; 16)	16,00 (15; 16)	15,00 (14; 15)**	15,00 (14; 15)
IV (61-100 клітин)	5,00 (5; 6)	4,50 (4; 5)	5,00 (5; 6)	4,00 (4; 5)
V (більше 100 клітин)	0,00 (0; 0)	0,00 (0; 1)	0,00 (0; 0)	0,00 (0; 0)
β -клітини	56,50 (47; 62)	49,00 (47; 53)*	59,00 (54; 61)**/**	51,00 (44; 56)*
α -клітини	14,00 (11, 16)	14,00 (13; 16)	16,00 (15; 17)***	14,50 (12; 15)
Функціональний індекс – відношення β / α клітин (ФІ)	4,00 (3,88; 4,23)	3,50 (3,31; 3,77)*	3,78 (3,59; 4,08)	3,61 (3,50; 3,68)*

Примітки: ПО – панкреатичні островки

1. * – статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. ** – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (критерій Манна-Уїтні)
3. *** – статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину (критерій Манна-Уїтні)

Моделювання підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту характеризувалося значним порушенням структури печінки. У всіх щурів групи контрольної патології виявлено грубі порушення гістологічної структури печінкової паренхіми всіх зон часточок.

Патологічні зміни характеризувалися некрозом, гідропичною (балонною) та жировою дистрофією, циркуляторними розладами, запальною реакцією. Осередки некрозу мали перивенулярну локалізацію, зачіпали як центральні збиральні і підчасточкові збиральні вени, так і венозні структури портальних трактів. Зони некрозу широкі. Гепатоцити таких осередків були у стані так званої ацидофільної дегенерації – характеризувалися виразно еозинофільною цитоплазмою, ядрами з ознаками каріорексису, каріопікнозу, каріолізису, втратою чіткої клітинної мембрани. У більшості тварин клітинний детрит інфільтрували елементи лімфоцитарного ряду з домішкою нейтрофілів (рис. 4.10).

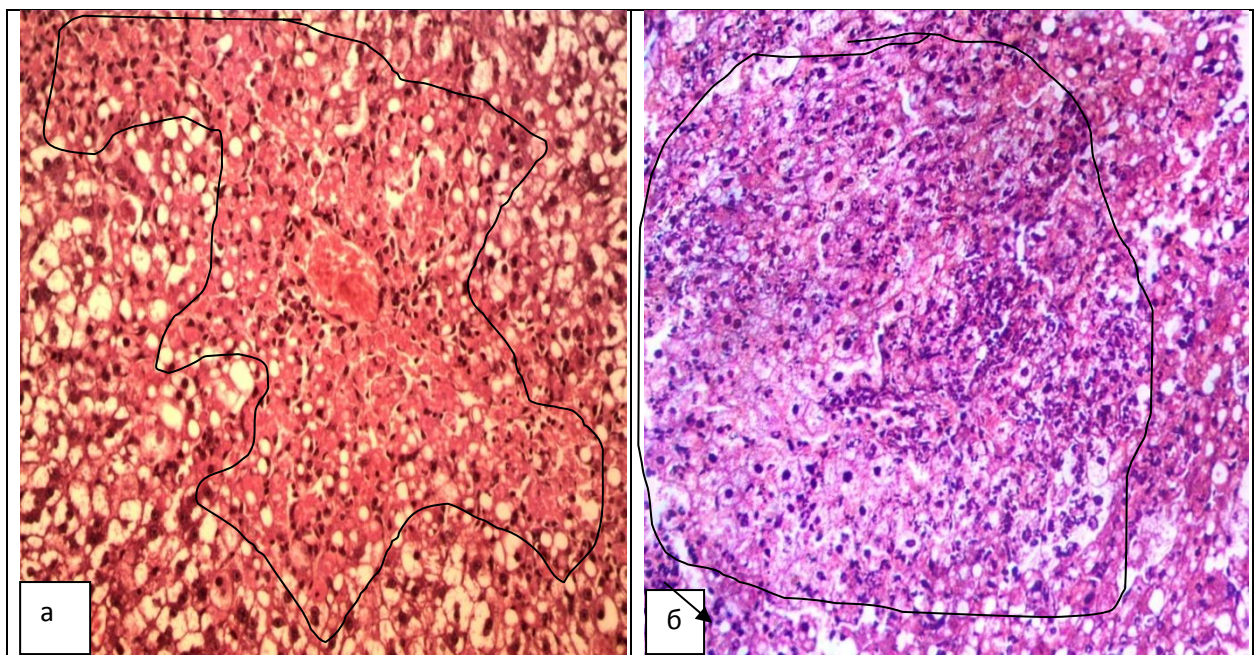


Рис. 4.10 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Центролобулярна (а) і перипортальна (б) зона часточки. Ацидофільна дегенерація клітин, різна за виразністю інфільтрація клітинного детриту лімфоцитарними клітинами з домішкою нейтрофілів (обриси). Гематоксилін- еозин. x200.

Серед некротизованих гепатоцитів видно групки активованих зоряних ретикулоендотеліоцитів (клітини Купфера), розширені та повнокровні синусоїдальні капіляри.

У 50 % щурів відмічено ознаки прогресування некротичних змін – створення некротичних містків, що поєднували декілька судинних структур – містоподібний некроз (рис. 4.11). За проведеною напівкількісною оцінкою виразність некротичних проявів в середньому по групі складала 3,5 бали, запальної реакції – 3 бали (табл. 4.7).

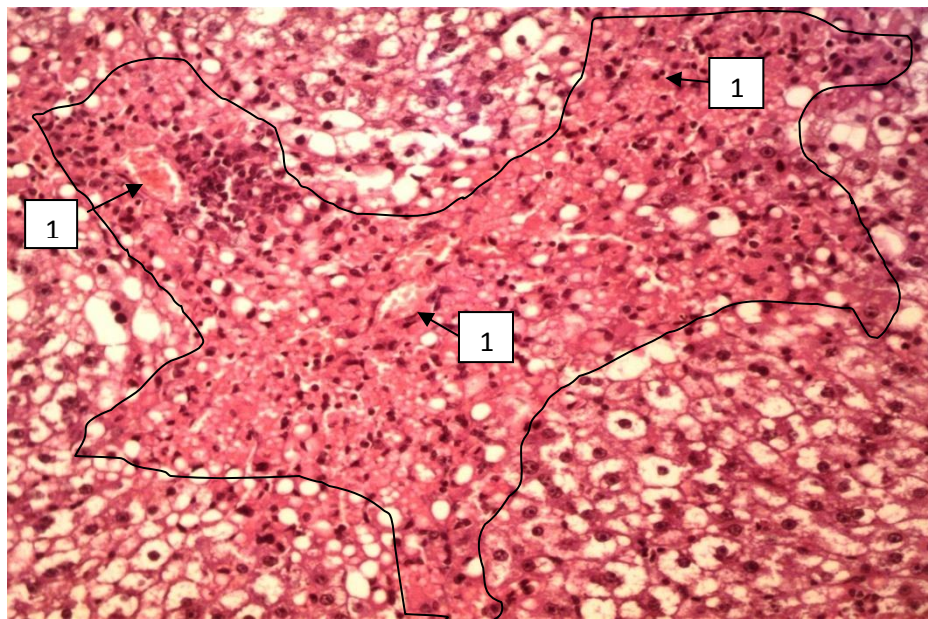


Рис. 4.11 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Містоподібний некроз – некроз, що поєднує декілька судинних структур (1). Лімфоцитарна інфільтрація клітинного детриту. Гематоксилін-еозин. x200.

Поза ділянок некрозу в усіх щурів виявлена дифузна вакуольна дистрофія гепатоцитів з повною дезорганізацією балкової структури. Аналіз вакуольної дистрофії гепатоцитів виявив поєднану гідропичну (балонну) та жирову дистрофії – у клітинах простежені як нерівні обриси, заповнені рідиною, так і чітко круглоокреслені вакуолі. Ядра частини гепатоцитів мали

ознаки каріолізису, часто були зміщені на периферію. Нерідко цілісність клітин порушена (рис. 4.12).

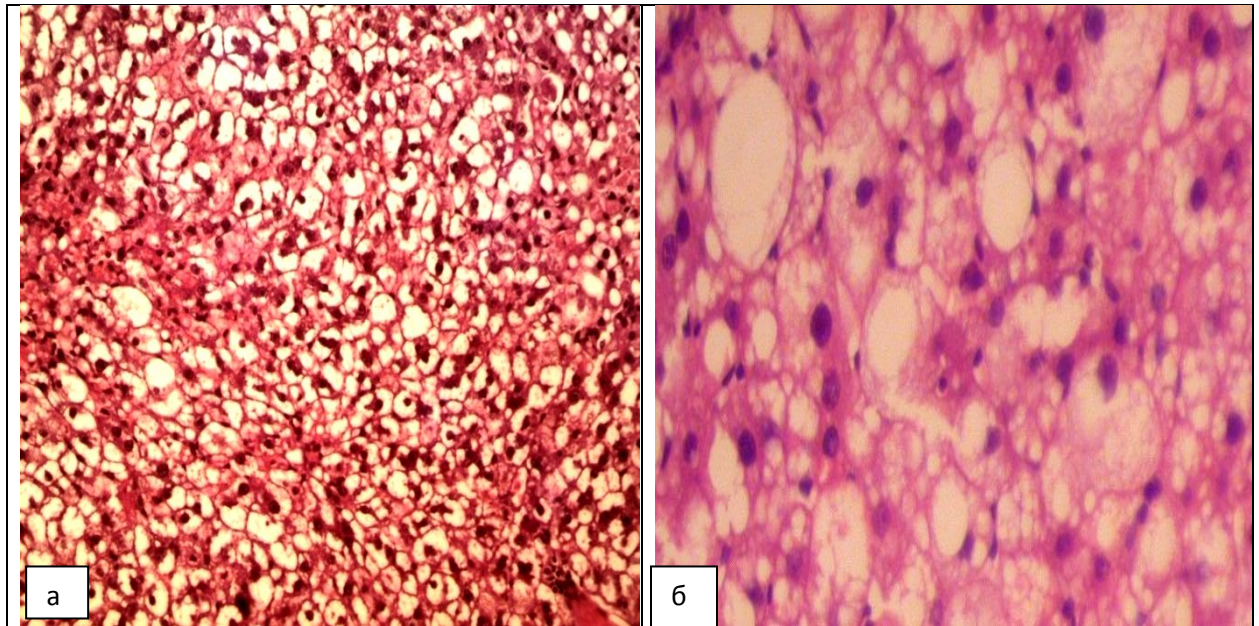


Рис. 4.12 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – дифузна вакуольна дистрофія гепатоцитів (x200); б – поєднання гідропічної (балонної) та жирової дистрофії (x400). Гематоксилін-еозин.

Фарбуванням суданом підтвердило наявність жирової дистрофії – цитоплазма переважної більшості клітин забарвлювалася у жовто-оранжевий колір. Стеатоз мав великокрапельний характер. Видно, що іноді вакуолі зливалися між собою, утворюючи різного розміру кісти (рис. 4.13). Жирові вакуолі не виявлені тільки у гепатоцитах у стані некрозу. Виразність стеатозу відповідала 3,66 балам (табл. 4.7). Фарбування реактивом Шиффа показало зменшення вмісту глікогену у цитоплазмі всіх дистрофічно змінених гепатоцитів різних зон часточок (виразне зменшення інтенсивності ШК реакції) та повну відсутність його у клітинах у стані некрозу (рис. 4.14).

Часто спостерігали прояви порушення лімфотоку – розширення лімфатичних просторів Малла, інфільтрація їх клітинами лімфоїдного ряду, міграція лімфоцитів у паренхіму. Відмічено підвищену появу клітин,

зменшених у розмірі, з виразно еозинофільною цитоплазмою, конденсацією хроматина у ядрі (рис. 4.15), подібні клітини є апоптозоподібними.

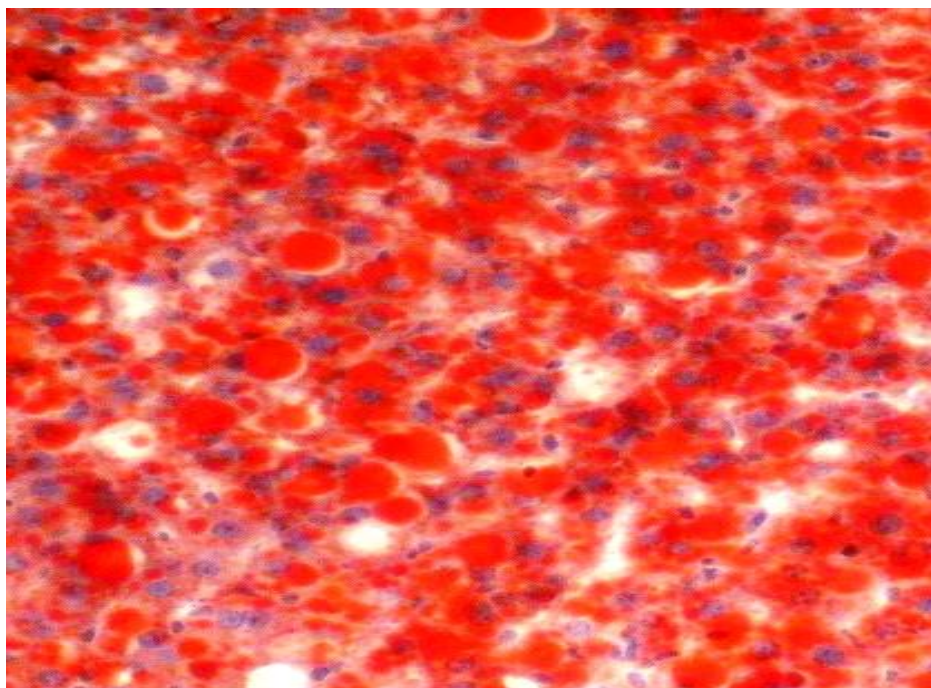


Рис. 4.13 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Жирові везикули у цитоплазмі клітин, жирові кісти. Судан IV-гематоксилін. x250.

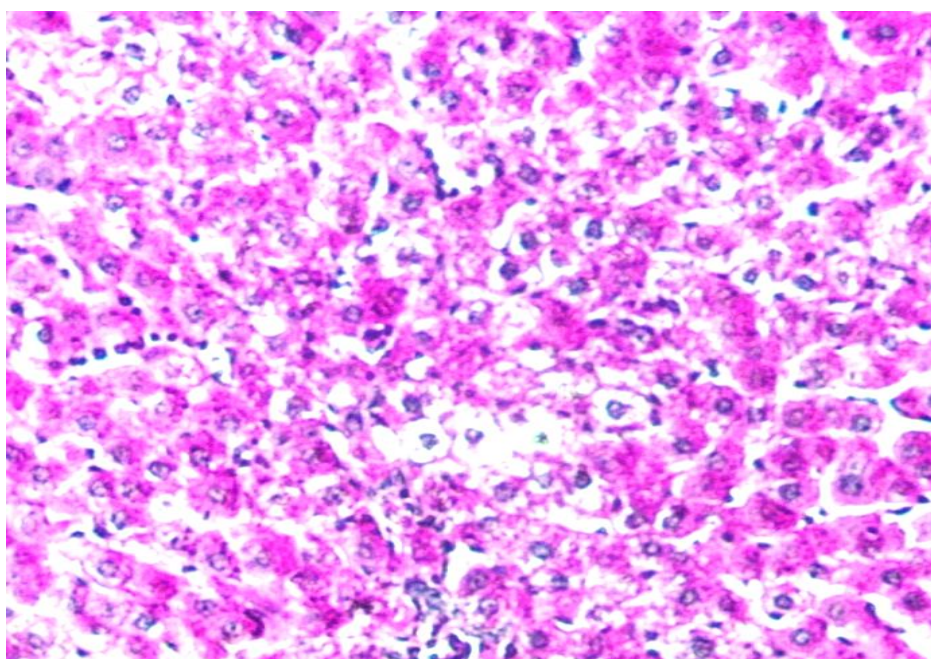


Рис. 4.14 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Виразне зменшення інтенсивності ШК-

реакції у цитоплазмі дистрофічно змінених гепатоцитів, відсутність її у осередках некрозу. ШІК-реакція за Мак-Манусом-гематоксилін. x250.

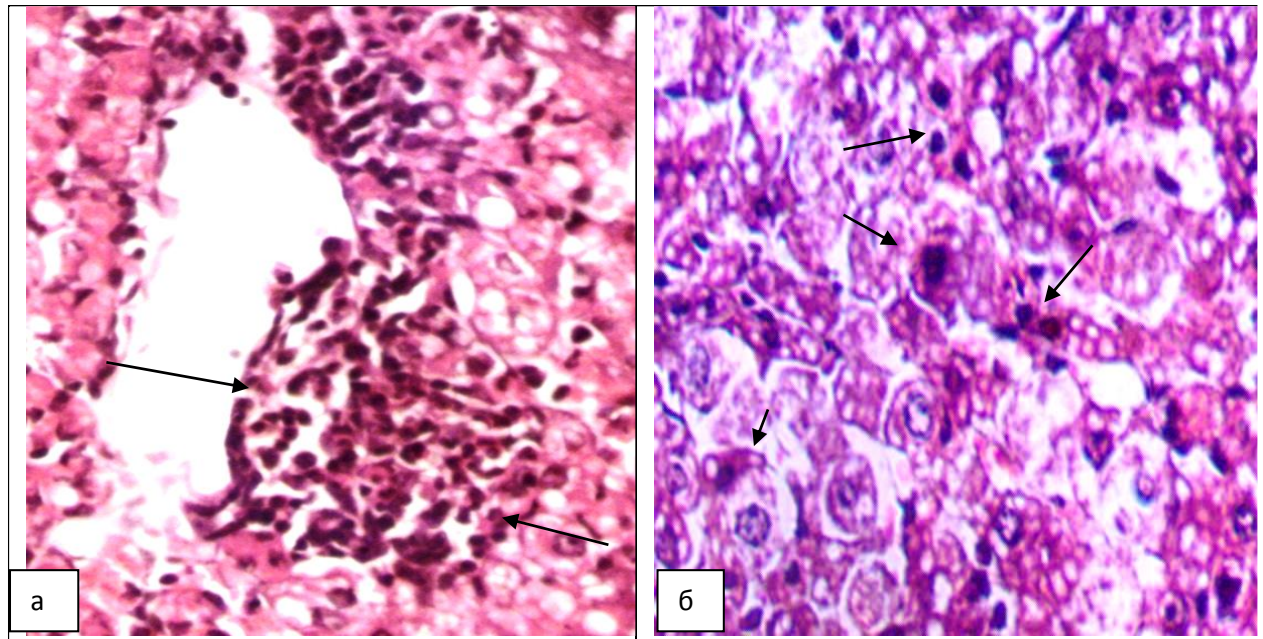


Рис. 4.15 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – розширення простору Малла, збільшення інфільтрації лімфоцитами, міграція їх у паренхіму (x250); б – апоптозоподібно змінені гепатоцити (x300). Гематоксилін-еозин.

Окрім некротичних та дистрофічних змін, відмічали і розлад мікроциркуляції. Більшість центральних збиральних вен, підчасточкових вен, судин тріад виразно повнокровні, синусоїдальні капіляри не візуалізувалися, тільки у осередках некрозів серед клітинного детриту видно розширені повнокровні капіляри. Місцями мали місце діapedезні крововиливи (рис. 4.16). Поряд з дегенеративними змінами у паренхімі печінки простежені слабкі регенераторні прояви: помірне коливання розміру ядер (анізону́клеоз), збільшення гепатоцитів, що знаходилися в одній із фаз поділу ядра (метафаза-анафаза мітозу). При цьому виявлені не характерні фігури мітозу ядер – так звані абортівні мітози (рис. 4.17). Кількість двоядерних клітин візуально зменшена.

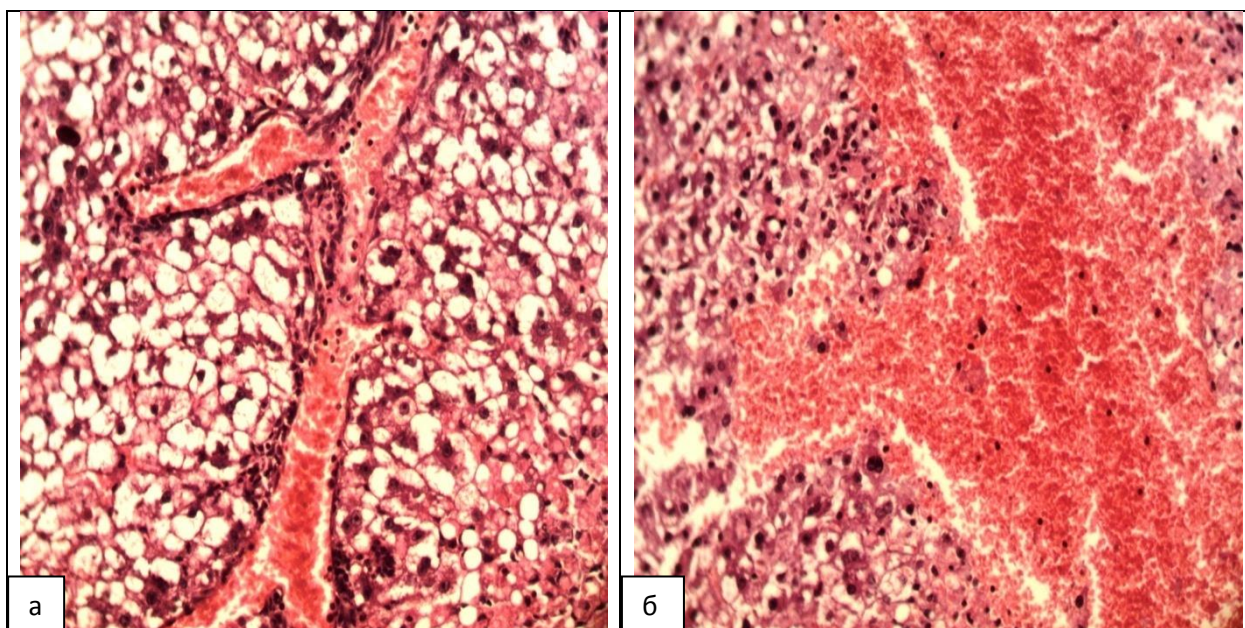


Рис. 4.16 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – повнокровність вени у триаді; б – крововилив у паренхімі. Гематоксилін-еозин. x200.

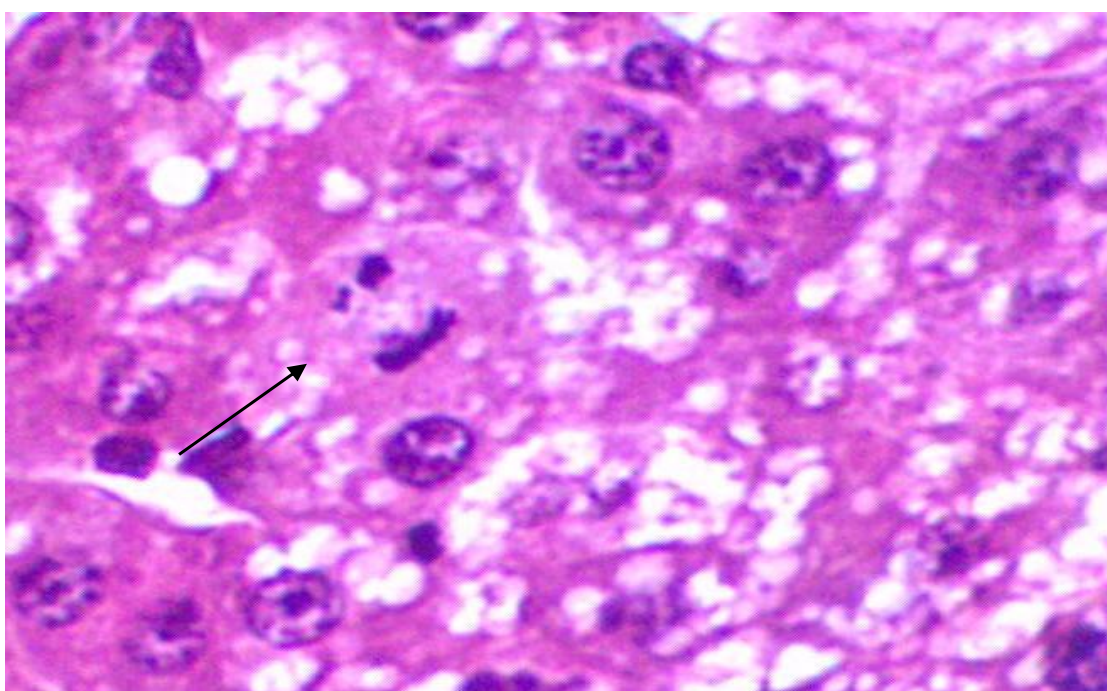


Рис. 4.17 Препарат печінки щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Абортивний мітоз гепатоциту. Гематоксилін-еозин 400.

У підшлунковій залозі тварин із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом спостерігали появу різних за розміром осередків

порушення ацинарного рисунку екзокринної паренхіми і дисоціації ацинарних клітин (рис. 4.18).

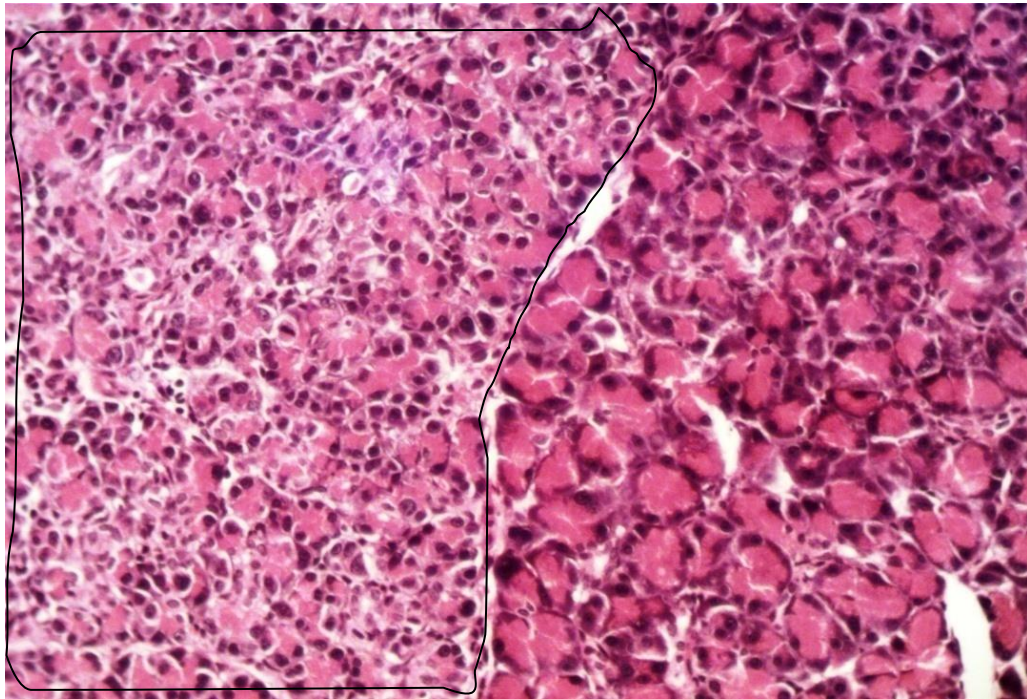


Рис. 4.18 Підшлункова залоза щура із підгострим етанол-тетрахлор-метановим гепатитом. Осередок порушення ацинарного рисунку екзокринної паренхіми і дисоціації панкреатитів (обрис). Гематоксилін-еозин. 200.

Поза таких осередків часто спостерігали наявність ацинусів з нерівномірністю розподілу зимогенних гранул у цитоплазмі ацинарних клітин: так, у частині клітин втрачалася полярність, ядро гіпертрофоване, зміщувалося у напрямку центру, межі клітин ставали нечіткими, спостерігали втрату еозинофільності цитоплазми, вона ставала виразно цілком базофільною. У деяких, навпаки - виразно збільшена еозинофільна зимогенвмістозна зона (рис. 4.19).

У всіх щурів простежено різного ступеня розширення вивідних протоків, згущення секрету, слабку вакуолізацію цитоплазми екзокриноцитів (рис. 4.20).

Звертає на себе увагу виразна повнокровність кровоносних судин мікроциркуляторного русла, в деяких випадках є вогнищева запальна периваскулярна реакція (рис. 4.21).

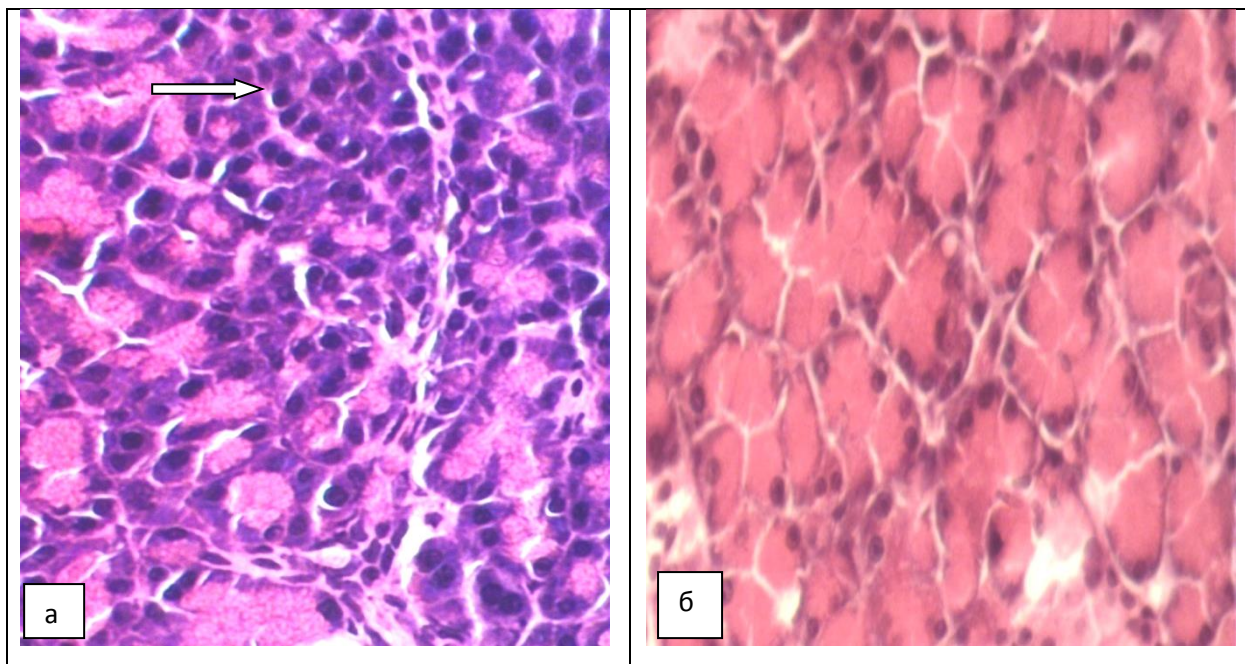


Рис. 4.19 Підшлункова залоза щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – практично відсутність еозинофільної, зимогенвмістовної зони; б – виразне розширення еозинофільної, зимогенвмістовної зони. Гематоксилін-еозин. 250.

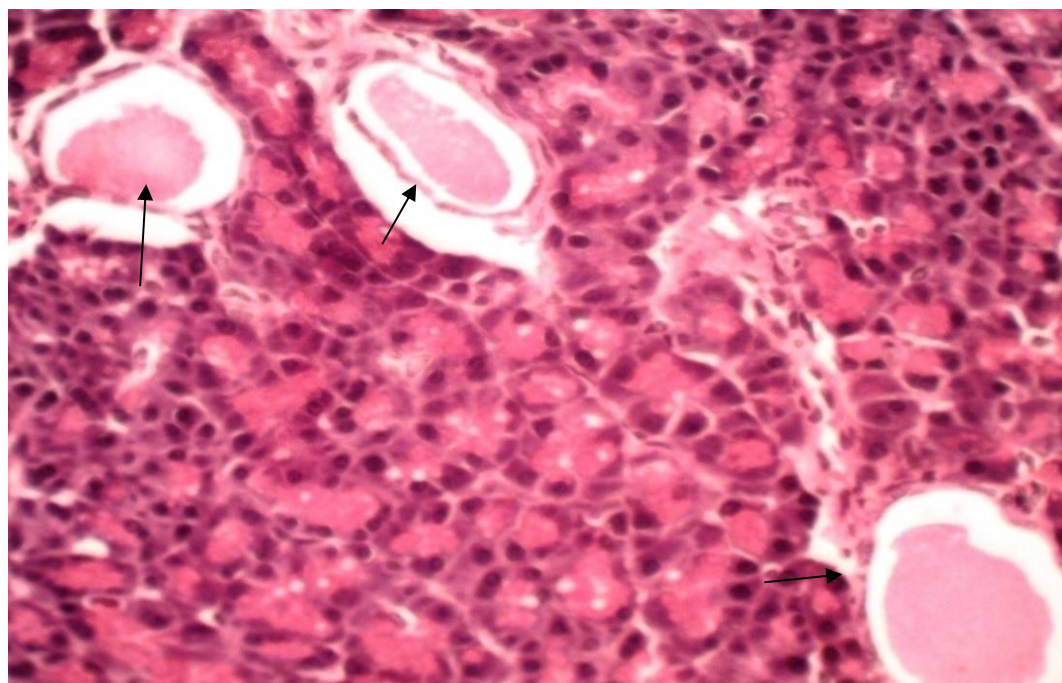


Рис. 4.20 Підшлункова залоза щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Розширення просвіту протоків, згущення секрету, вогнищева слабка вакуолізація ацинарних клітин. Гематоксилін-еозин. 250.

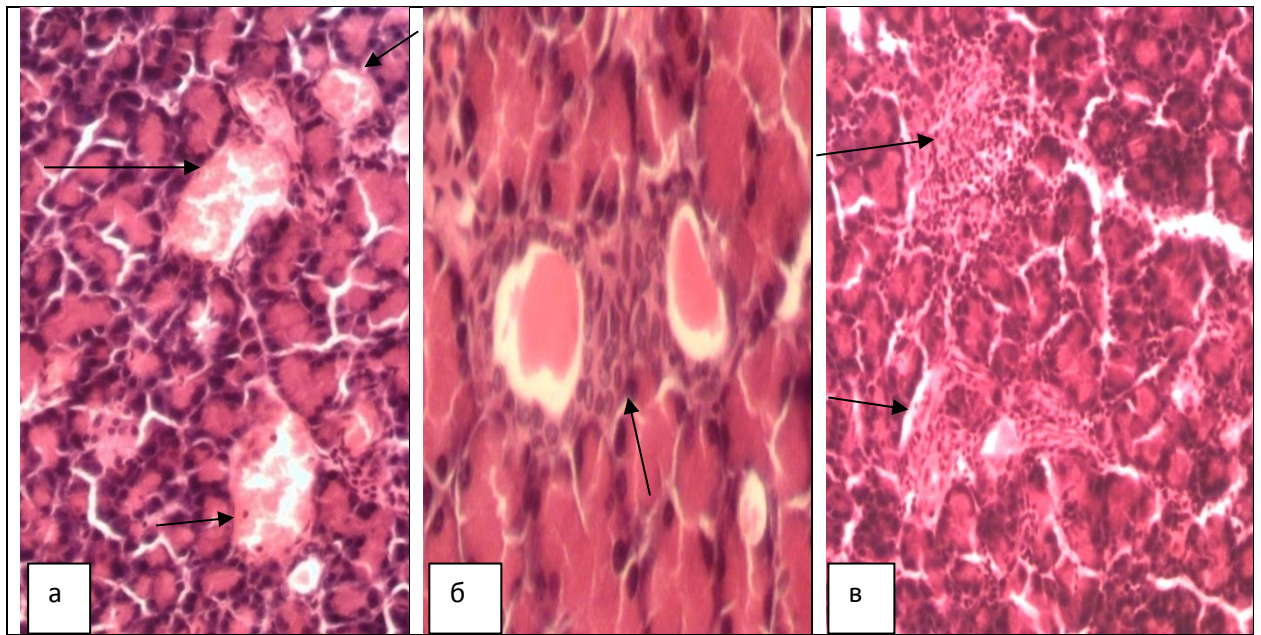


Рис. 4.21 Підшлункова залоза щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – розширення та повнокровність кровоносних капілярів мікроциркуляторного русла (x250); б – проліферація протокового епітелію (x400); в – вогнищева запальна реакція периваскулярно (x200). Гематоксилін-еозин.

Щодо інкреторного апарату, то гістологічно більшість ПО різного класу були на погляд морфологічно повноцінні. Вони зберігали типову форму, чітко відмежовані від оточуючої ацинарної паренхіми. Втім, виявлені ПО I-II та III класів, у яких спостерігали вакуолізацію бета-клітин, вогнищеве спустошення центральної частини островків. Окремі ПО мали витягнуту форму, були не чітко відмежовані від оточуючої паренхіми (рис. 4.22).

Морфометричним методом встановлено, що чисельність ПО у мікропрепаратах дещо зростала за рахунок збільшення дуже дрібних островків. Відсотковий розподіл островків за класами в цілому зберігався. Щодо ФІ, то він дещо зменшився і становив 3,57 (табл. 4.8). Можливо це є наслідком певного зменшення повноцінних бета-клітин та спустошення деяких островків.

Після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту ознаки некрозу – ацидофільної дегенерації перивенулярних гепатоцитів центролобулярно і

перипортально виявлено у 66,6 % щурів. Ширина осередків некрозу хоча і варіювала, але в цілому була зменшена порівняно з контрольною патологією. При цьому не всі судинні структури часточок були задіяні (рис. 4.23). Ознак прогресування патології у вигляді появи містоподібних некрозів не виявлено.

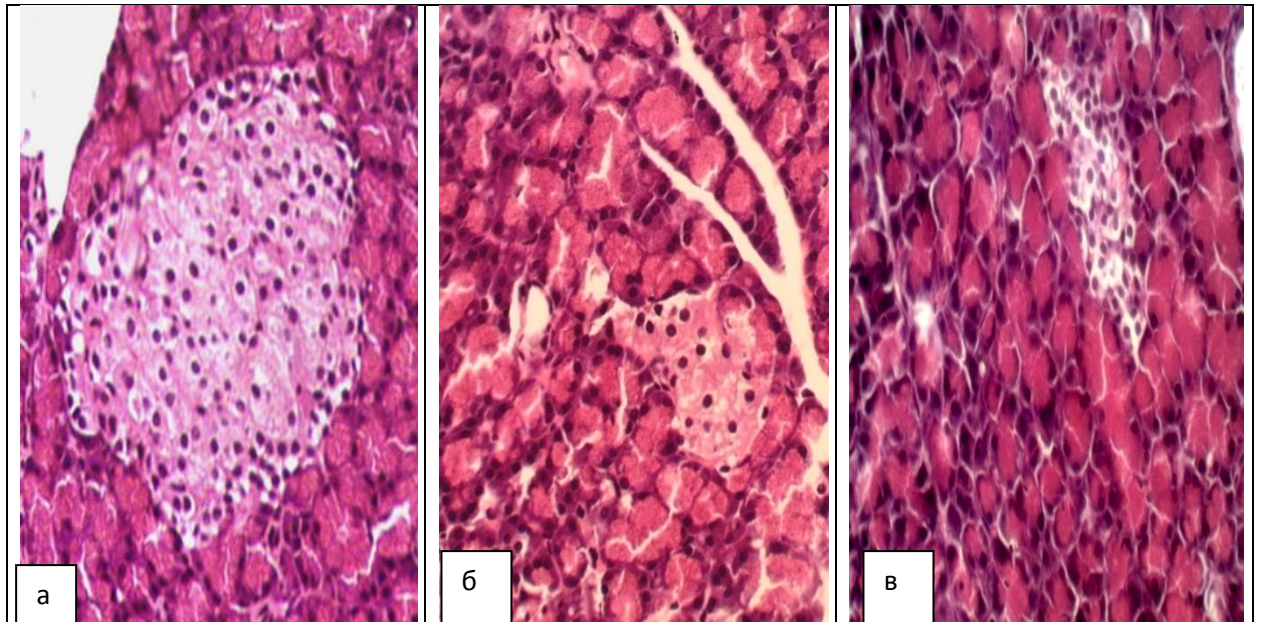


Рис. 4.22 Підшлункова залоза щура із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом: а – вакуолізація бета-клітин островка; б – спустошення бета-клітин у островку; в – вогнищеве не чітке відмежування від ацинарної паренхіми, не типова форма островка, вакуолізація бета-клітин. Гематоксилін-еозин. 200.

У решти 33,3 % тварин некротичні зміни централобулярно і перипортально зачіпали лише окремі дрібні групки гепатоцитів (рис. 4.24).

У середньому в групі виразність некротичних змін гепатоцитів становила 2,0 бали, що майже на 43 % менше ніж у модельній патології. Трохи менше (на 16,66 %) були прояви запальної реакції (табл. 4.7).

Поза осередків некрозу у печінкових часточках ще мала місце вогнищева вакуольна дистрофія гепатоцитів, але, значно менша була виразність гідропичної балонної дистрофії гепатоцитів (незважаючи на певне коливання цієї ознаки у різних щурів).

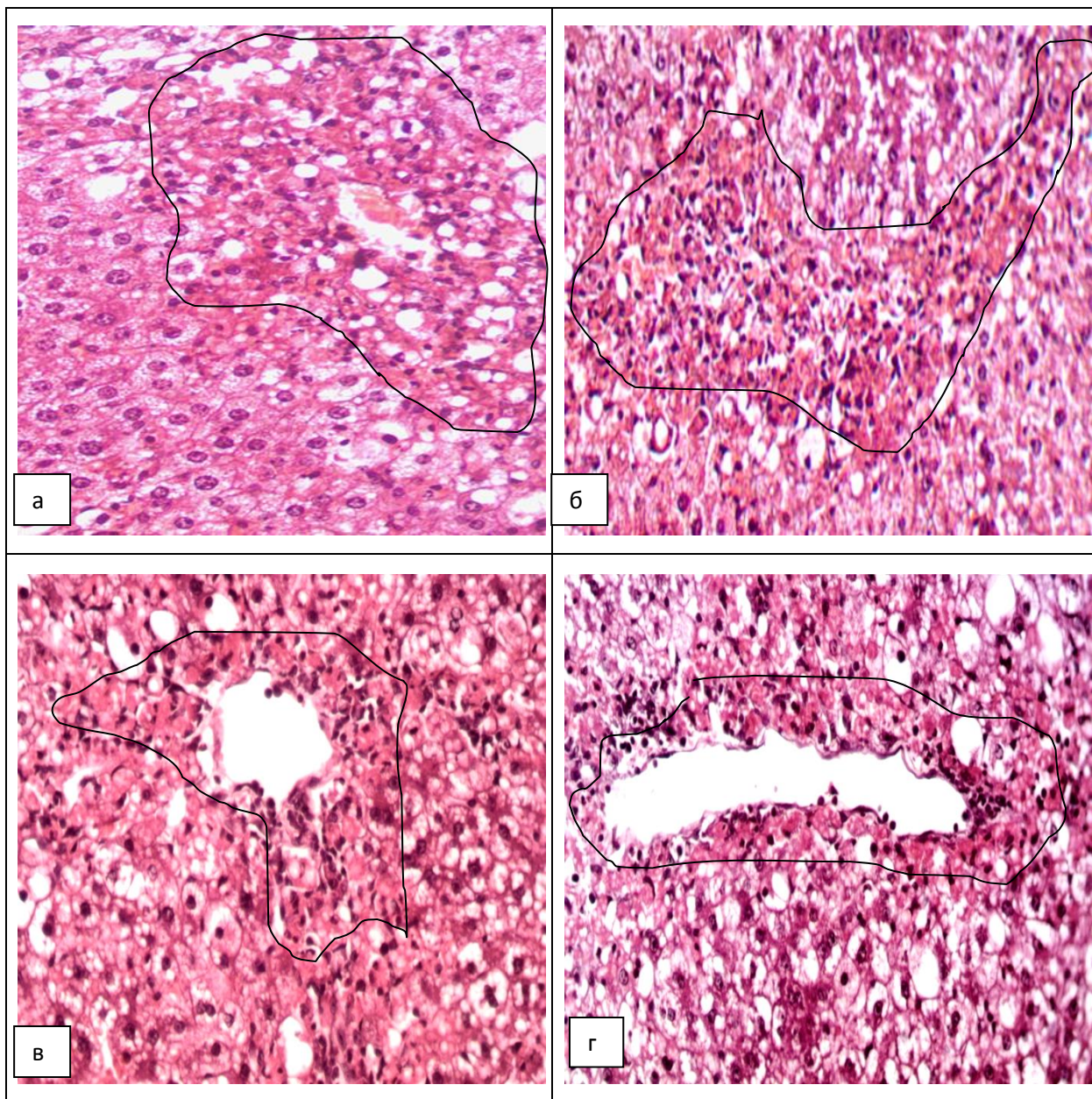


Рис. 4.23 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Центролобулярна (а, в) і перипортальна (б, г) зони часточки: Виразне коливання розміру осередків ацидофільної дегенерації клітин, лімфоцитарної інфільтрації загинувих гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х250.

По всіх зонах часточок спостерігали появу клітин, які зберігала типову форму та розмір, візуально нормальні морфологічні характеристики ядра і цитоплазми. Простежено тяжі гепатоцитів, що відновлювали радіальну спрямованість (рис. 4.25). Відповідно збільшені у 2 рази були зони часточок з збереженням рисунку паренхіми (табл. 4.7).

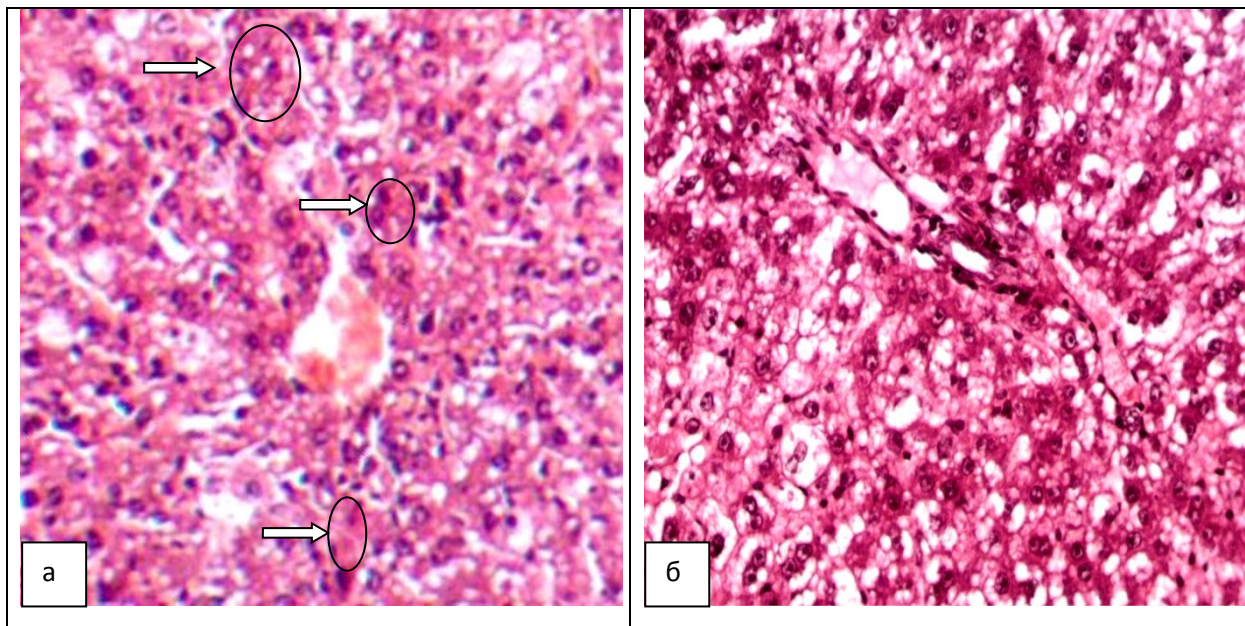


Рис. 4.24 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Центролобулярна (а) і перипортальна (б) зона часточки: Дуже дрібні осередки (овали) або відсутність некрозу гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х200.

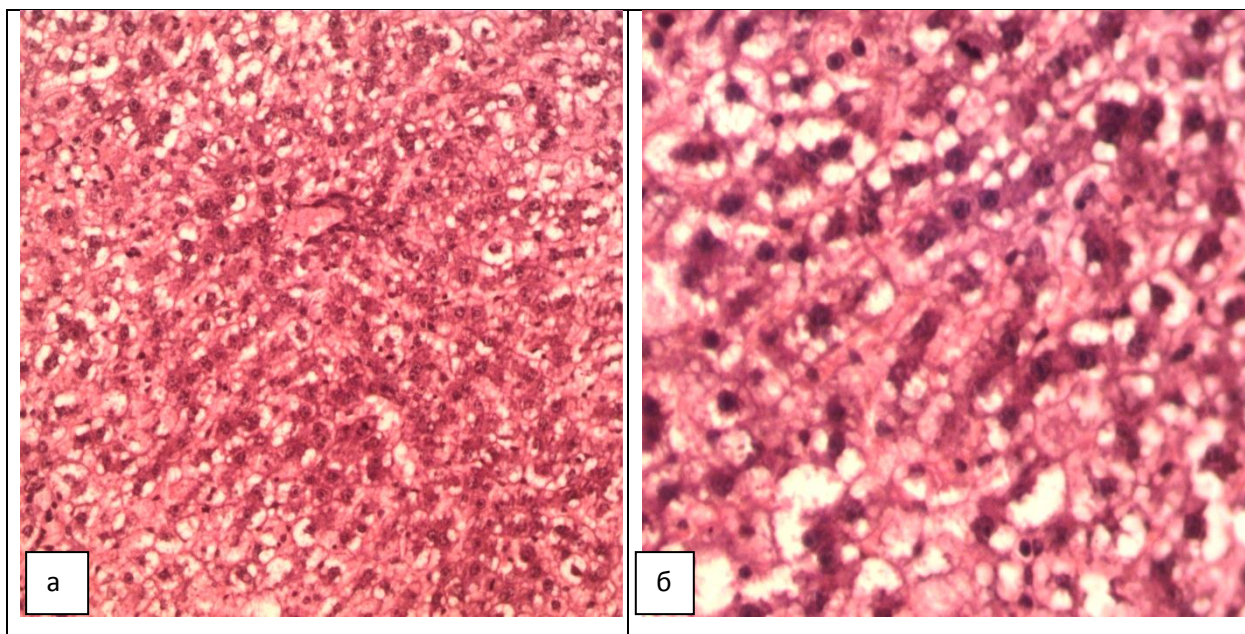


Рис. 4.25 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту: а-б – зменшення виразності гідропичної дистрофії гепатоцитів. Поява клітин, що зберігають наближені до норми морфологічні характеристики, відновлення радіальної направленості тяжів гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х200, х250.

Жирова дистрофія гепатоцитів візуально спостерігалася у більшості гепатоцитів різних зон часточок. В той же час жирові везикули мали, в основному, дрібний характер, не порушували цілісність клітин (рис. 4.26).

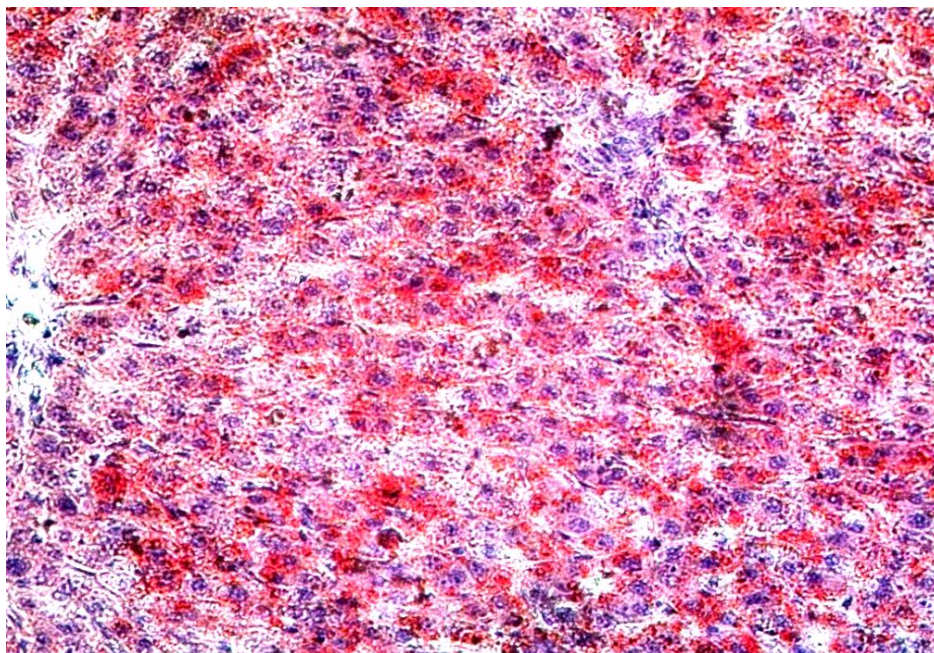


Рис. 4.26 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Мікрокрапельні жирові везикули у цитоплазмі гепатоцитів, відсутність жирових кіст. Судан IV-гематоксилін. x200.

Морфометрично виразність стеатозу щурів цієї групи була на рівні 2,66 бали, що на 27,3 % менше такої у тварин, яким не вводили досліджуваний засіб (табл. 4.7). Менш виразні були прояви порушення лімфотоку – лімфатичні простори Малла розширені помірно, інфільтрація їх клітинами лімфоїдного ряду зменшена, міграції лімфоцитів у паренхіму не спостерігали (рис. 4.27).

Виразність циркуляторних розладів була доволі помітною у більшості щурів, хоча не всі венозні судини розширені та повнокровні, відсутні діapedезні крововиливи, місцями відновлено стан синусоїдальних капілярів. Процеси регенерації у печінковій паренхімі були жвавіші ніж у контрольній патології: виразність анізонуклеозу, наявність двоядерних клітин візуально помітно підвищені. Зберігався підвищений рівень поділу, але без помітних

абортівних мітозів, втім ще мало місце збільшення апоптозоподібно змінених клітин (рис. 4.28).

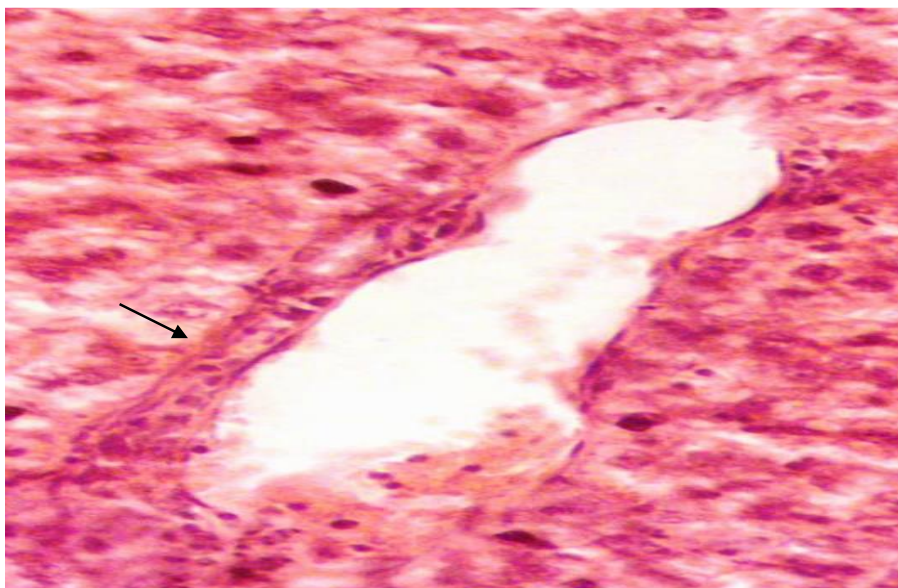


Рис. 4.27 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового геп-ту. Лімфатичний простір Малла розширено не виразно, інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду помірна, міграція лімфоцитів у паренхіму відсутня. Гематоксилін-еозин. х400.

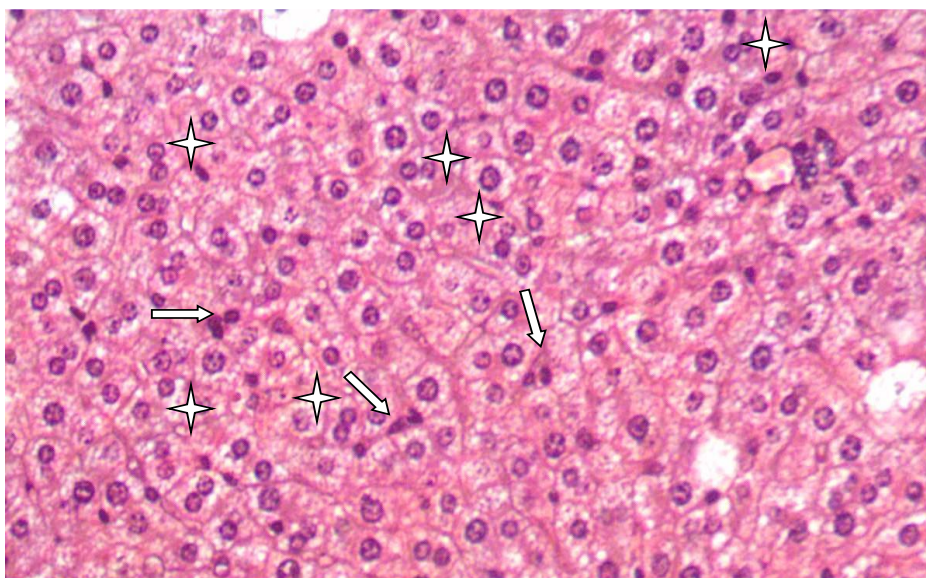


Рис. 4.28 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Численні двоядерні гепатоцити (зірочки), виразний анізонуклеоз, апоптозоподібно змінені клітини (білі стрілки), Гематоксилін-еозин. х400.

Виразність ШІК-реакції була вищою за контрольну патологію у цитоплазмі гепатоцитів проміжних і перипортальних зон, та практично відповідала інтактному контролю у централобулярних зонах часточок (рис. 4.29).

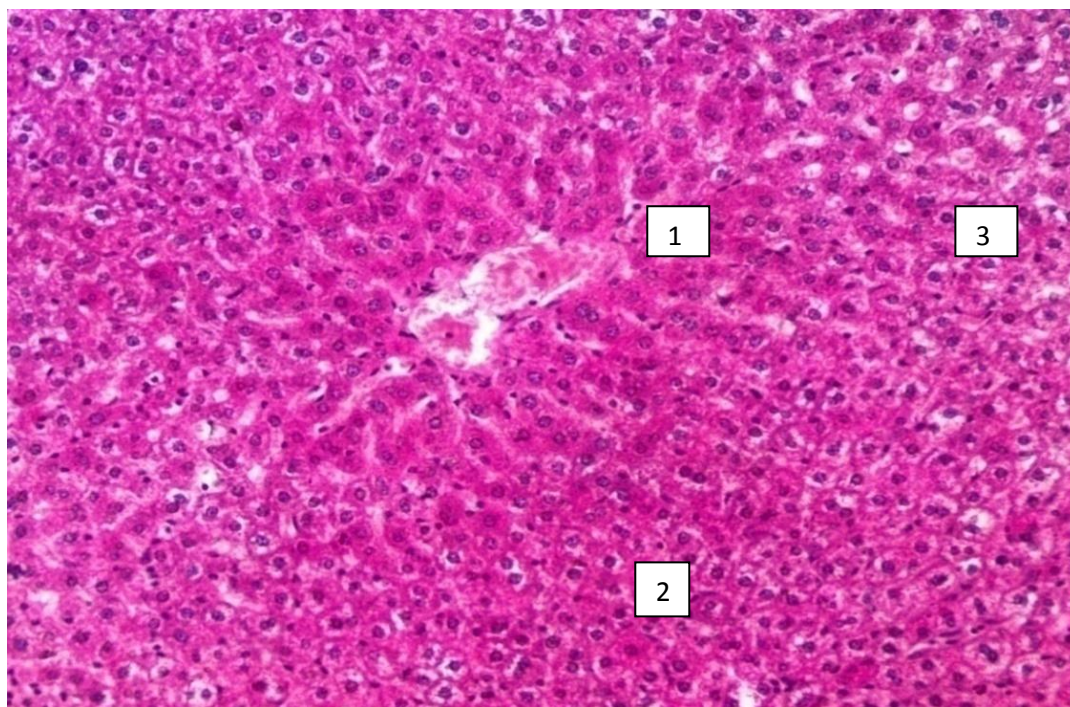


Рис. 4.29 Печінка щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Відновлення інтенсивності ШІК-реакції у гепатоцитах центральної (1) та збільшення у клітинах перипортальної (2) та проміжної (3) зон часточок. ШІК-реакція за Мак-Манусом-гематоксилін. x200.

У підшлунковій залозі щурів після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту відсутні ознаки порушення ацинарного рисунку екзокринної паренхіми і дисоціації ацинарних клітин. Характерна функціональна асинхронність в цілому відповідала нормальній (рис. 4.30).

Ще зберігалось розширення панкреатичних протоків, певна повнокровність судин (рис. 4.31), але відсутня була запальна реакція периваскулярно.

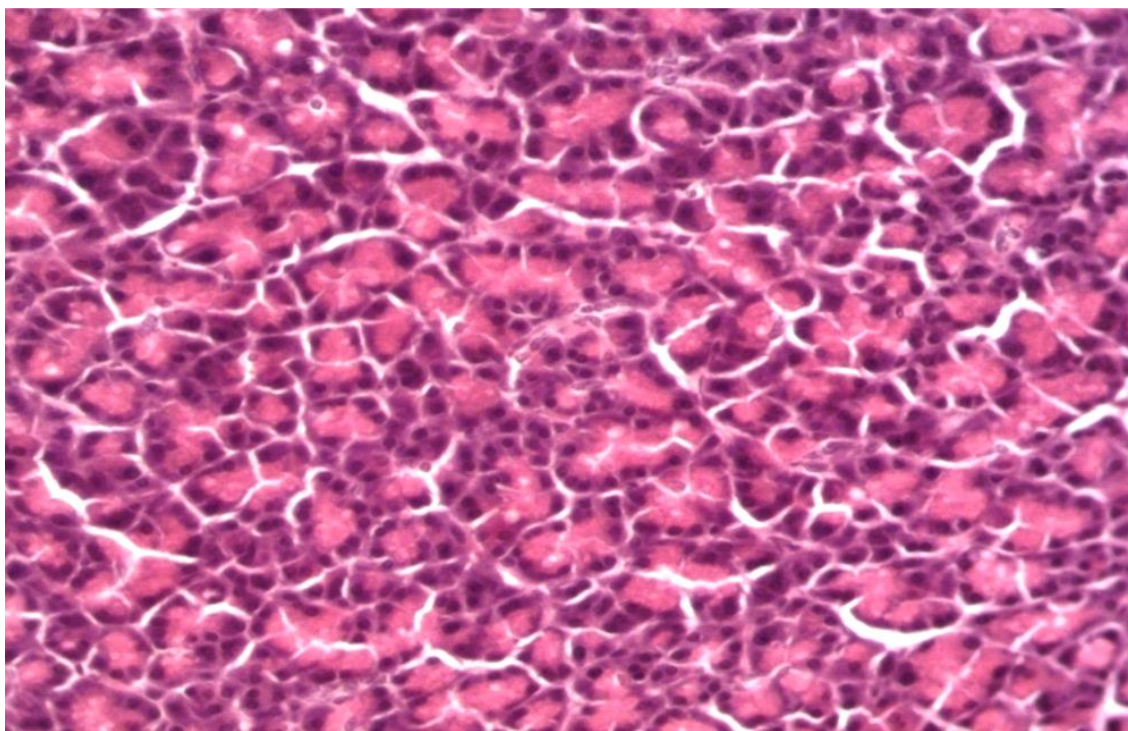


Рис. 4.30 Підшлункова залоза щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Нормальний стан екзокринної паренхіми. Гематоксилін-еозин. x200.

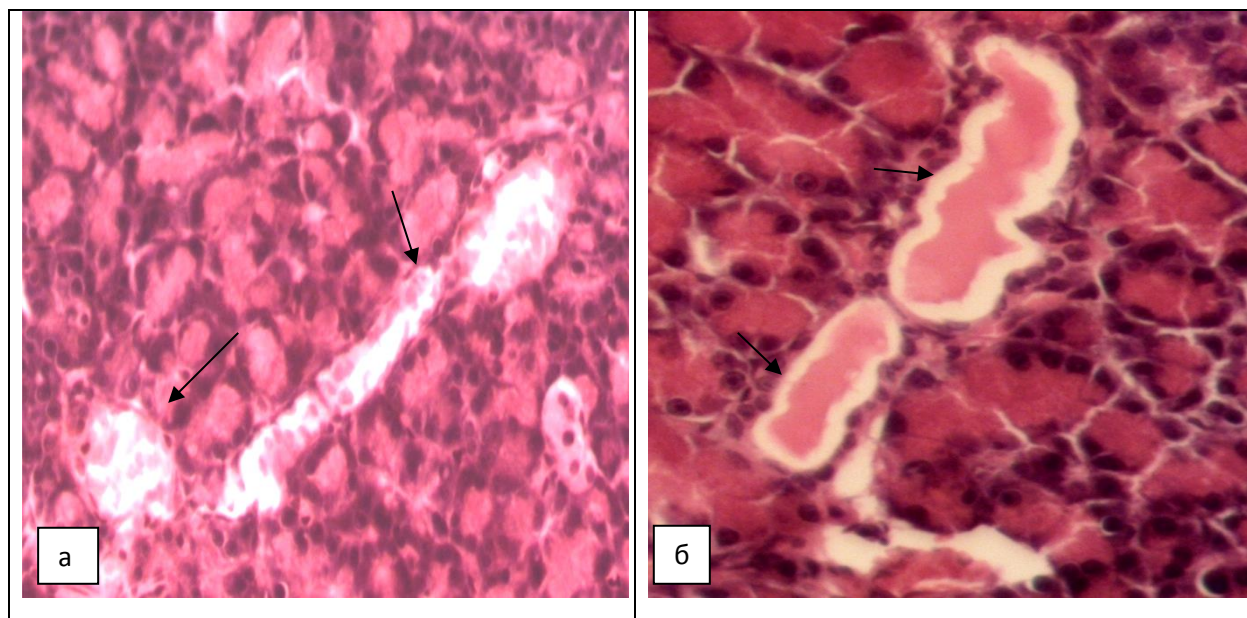


Рис. 4.31 Підшлункова залоза щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту: а – повнокровність кровоносних капілярів (x250); б – ділятація вивідних протоків (x400). Гематоксилін-еозин.

Основна маса панкреатичних островків не змінена. У нечисленних островках видно певну спустошеність центральних ділянок, невиразна вакуолізація бета-клітин (рис. 4.32). Морфометричні параметри островків різного класу відповідали інтактному контролю за винятком ФІ, який дещо знижено, можливо за рахунок островків з зміненням стану бета-клітин (табл. 4.8).

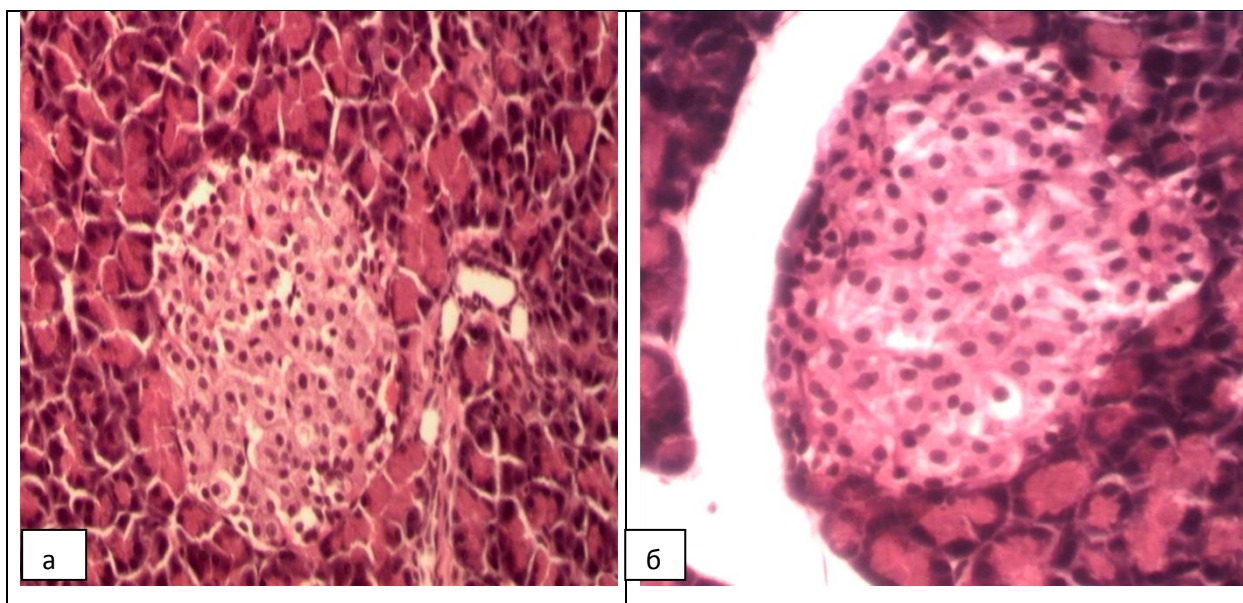


Рис. 4.32 Підшлункова залоза щура після введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту: а – нормальний стан інсуліноцитів панкреатичного островка (x200); б – певне зменшення бета-клітин у островку, помірна вакуолізація цитоплазми інсуліноцитів (x250). Гематоксилін-еозин.

Після аналогічного за схемою введення на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту препарату порівняння силімарину у печінці всіх щурів спостерігали численні різного розміру осередки некрозу (ацидофільна дегенерація гепатоцитів) у перивенулярних і перипортальних зонах часточок, лімфоїдна інфільтрація їх виразна. Приблизно у 50 % тварин виявлено некротичні містки між різними судинними структурами (рис. 4.33).

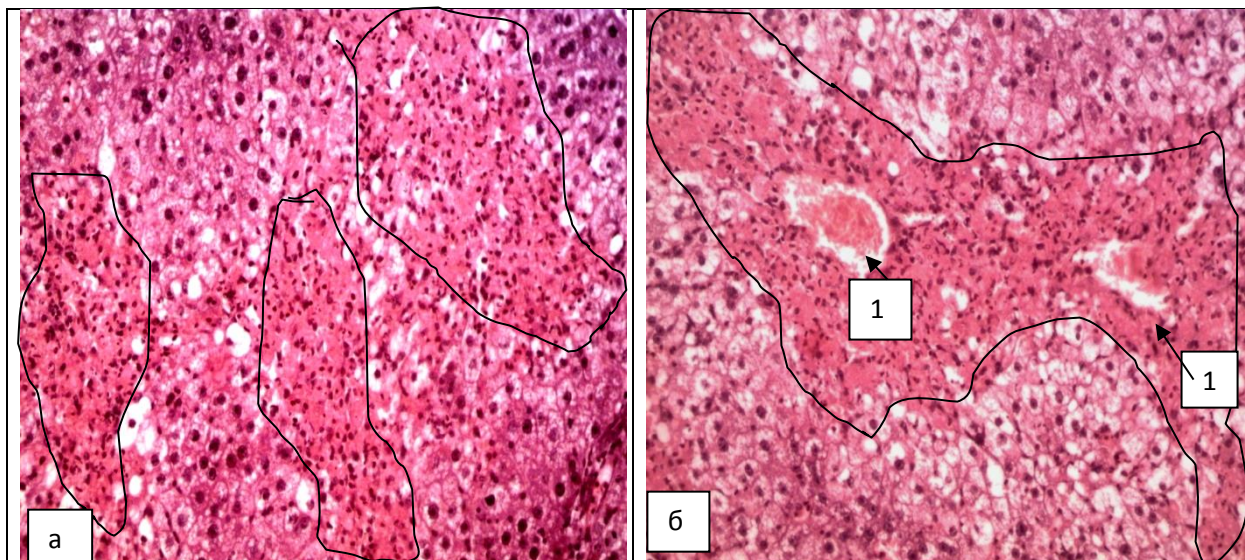


Рис. 4.33 Печінка щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту: а – численні відносно дрібні осередки некрозу, запальна клітинна інфільтрація осередків; б – містоподібний некроз, що об'єднує декілька кровоносних судин (1). Гематоксилін-еозин. х200.

Виразність некротичних змін становила 3,0 бали, запальної реакції – 2,66 бали (табл. 4.7). Поза осередків некрозу стан гепатоцитів помітно відрізнявся. Мозаїчно у частині клітин виразними були ознаки гідропічної балонної дистрофії, балковий рисунок паренхіми спотворений. На інших ділянках превалювали гепатоцити з дрібнокрапельними круглоокресленими вакуолями у цитоплазмі, які не пошкоджували цілісність клітини (рис. 4.34).

На таких ділянках видно збільшення наявності двоядерних клітин, помірний анізонуклеоз, а також достатньо численні апоптозоподібнозмінені гепатоцити. Поділ клітин візуально незначний. Ознаки порушення лімфовідводу у різних щурів неоднозначні: у деяких тварин простори Малла ще розширено, в них видно багато лімфоїдних елементів (рис. 4.35).

При фарбуванні суданом IV практично в усіх щурів виявлена середньокрапельна дифузна жирова дистрофія гепатоцитів із вогнищевими крупнокрапельними жировими накопиченнями і невеликими кістами (рис. 4.36).

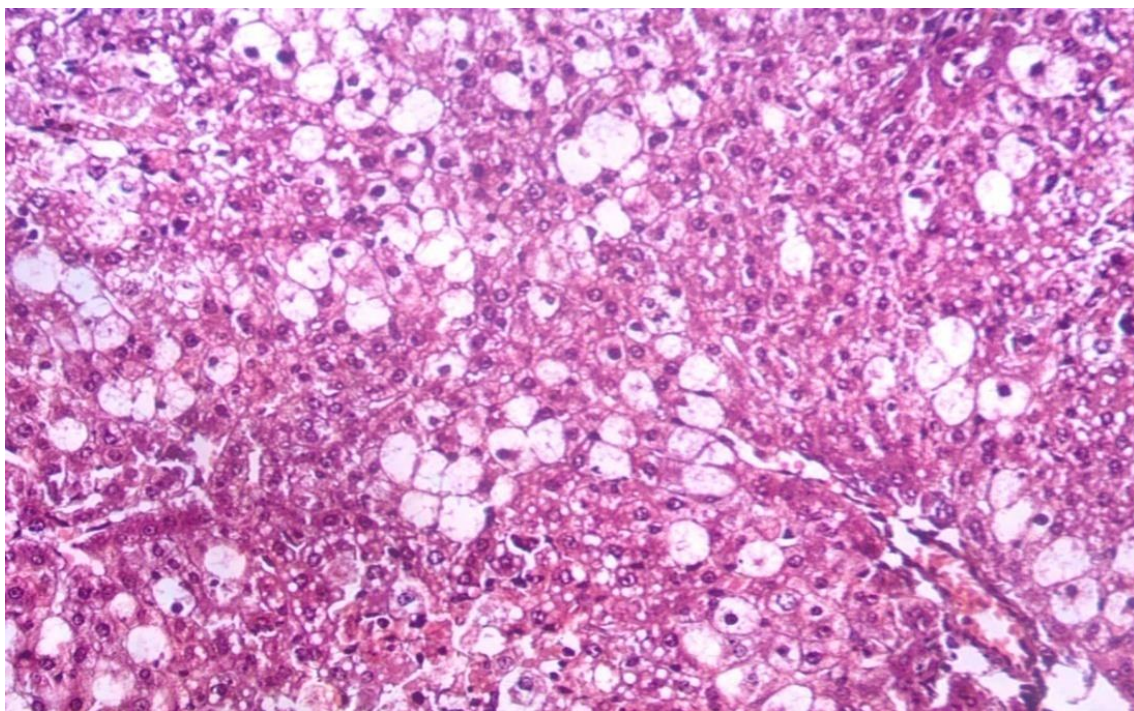


Рис. 4.34 Препарат печінки щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Мозаїчне розташування гепатоцитів у стані гідропічної балонної дистрофії та з дрібнокрапельними круглоокресленими вакуолями у цитоплазмі. Гематоксилін-еозин. x200.

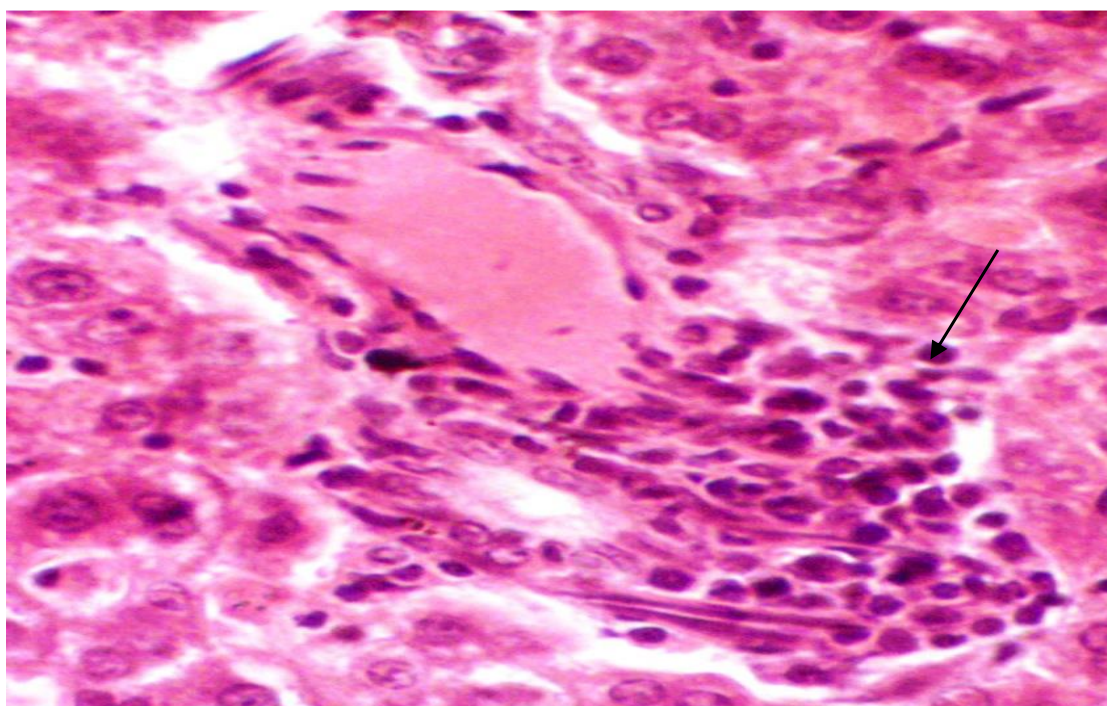


Рис. 4.35 Печінка щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Розширення простору Малла, лімфоїдна інфільтрація збільшена. Гематоксилін-еозин. x400.

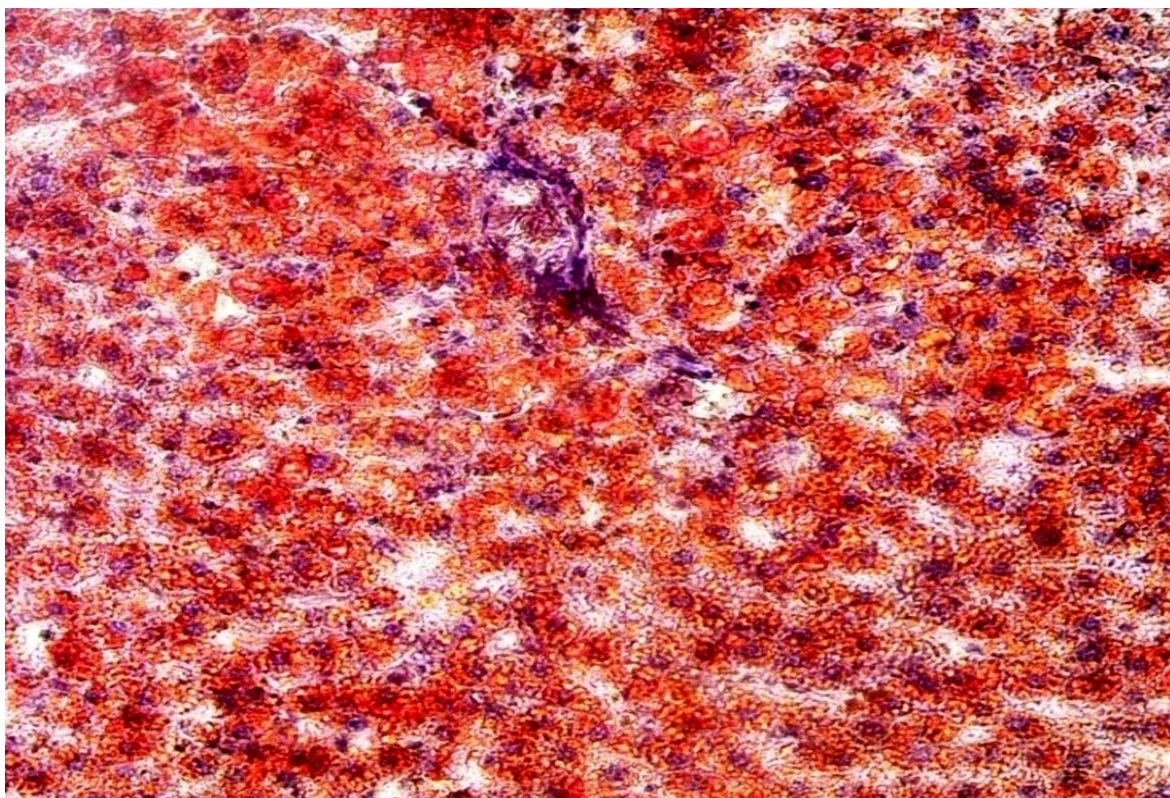


Рис. 4.36 Препарат печінки щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Середньокрапельна дифузна жирова дистрофія гепатоцитів із вогнищевими крупнокрапельними жировими везикулами. Судан IV-гематоксилін. x250.

Бальна оцінка стеатозу дорівнювалася 2,83 бали (табл. 4.7). ШІК-реакція на ділянках з балонною дистрофією гепатоцитів практично відсутня, на інших ділянках вона зросла порівняно з контрольною патологією, але була ще значно слабша ніж у інтактного контролю (рис. 4.37).

Для групи щурів, що отримувала силімарин проведено і гістологічне дослідження підшлункової залози. Як і у щурів групи контрольної патології простежено порушення ацинарної будови, дисоціація клітин, виразна зміна у типовому фарбуванні цитоплазми панкреатитів (рис. 4.38).

У одного з щурів цієї групи виявлено виразний периваскулярний і перипротоковий фіброз з запальною інфільтрацією периферійних зон на тлі виразної деструкції ацинусів, втрати панкреатитами зимогенскладової зони цитоплазми (рис. 4.39).

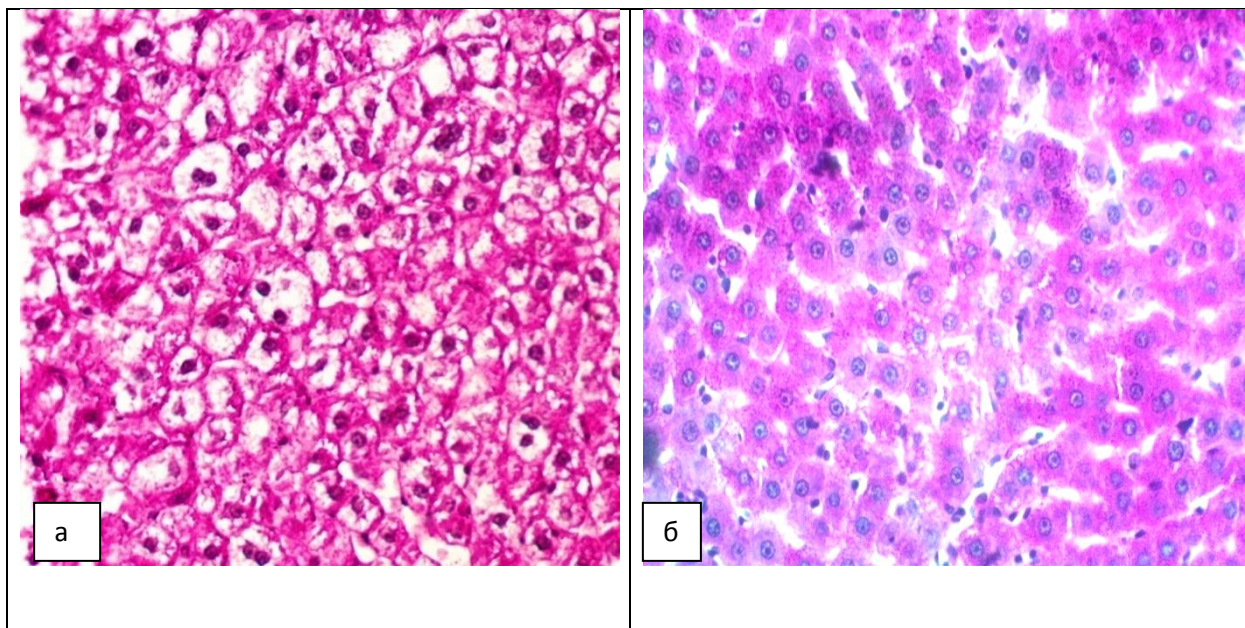


Рис. 4.37 Препарат печінки щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Різна за виразністю пофарбованість реактивом Шиффа цитоплазми гепатоцитів: практично відсутня (а), помірна (б). ШПК-реакція за Мак-Манусом-гематоксилін.х200.

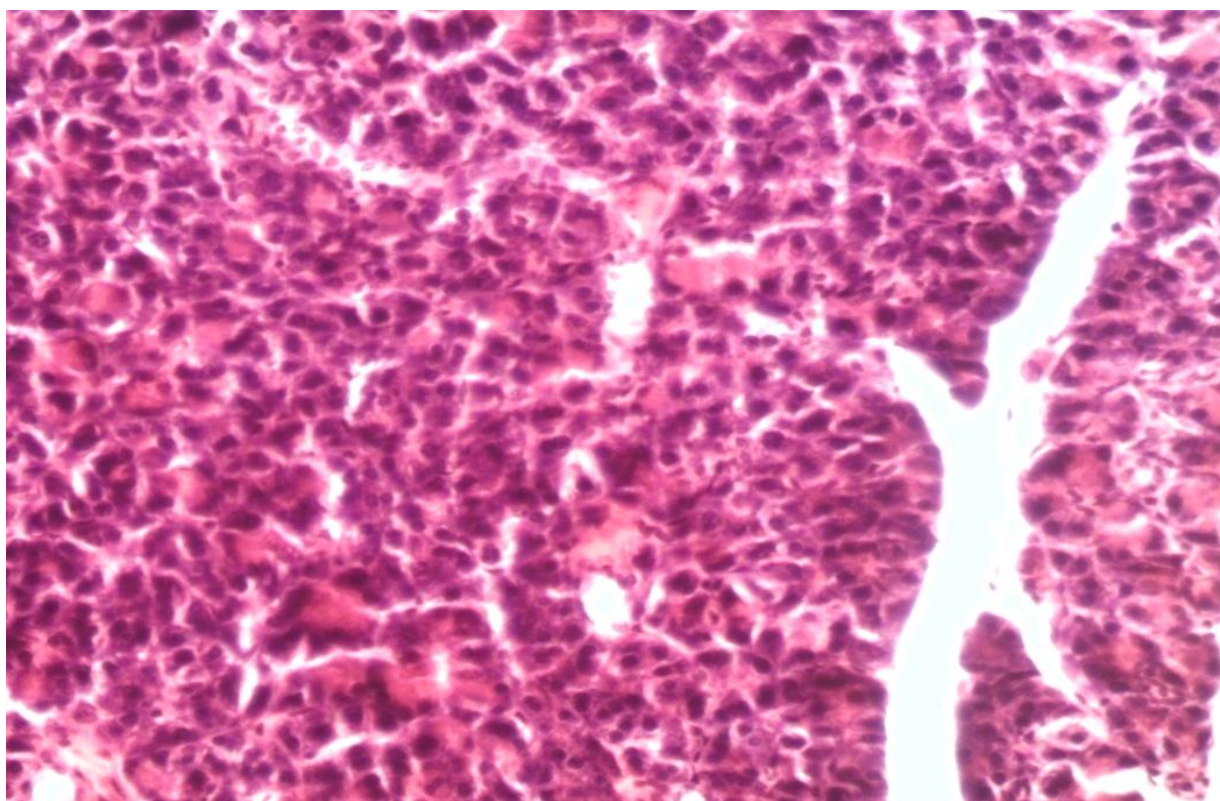


Рис. 4.38 Препарат підшлункової залози щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Порушення структури ацинусів. Гематоксилін-еозин. х250.

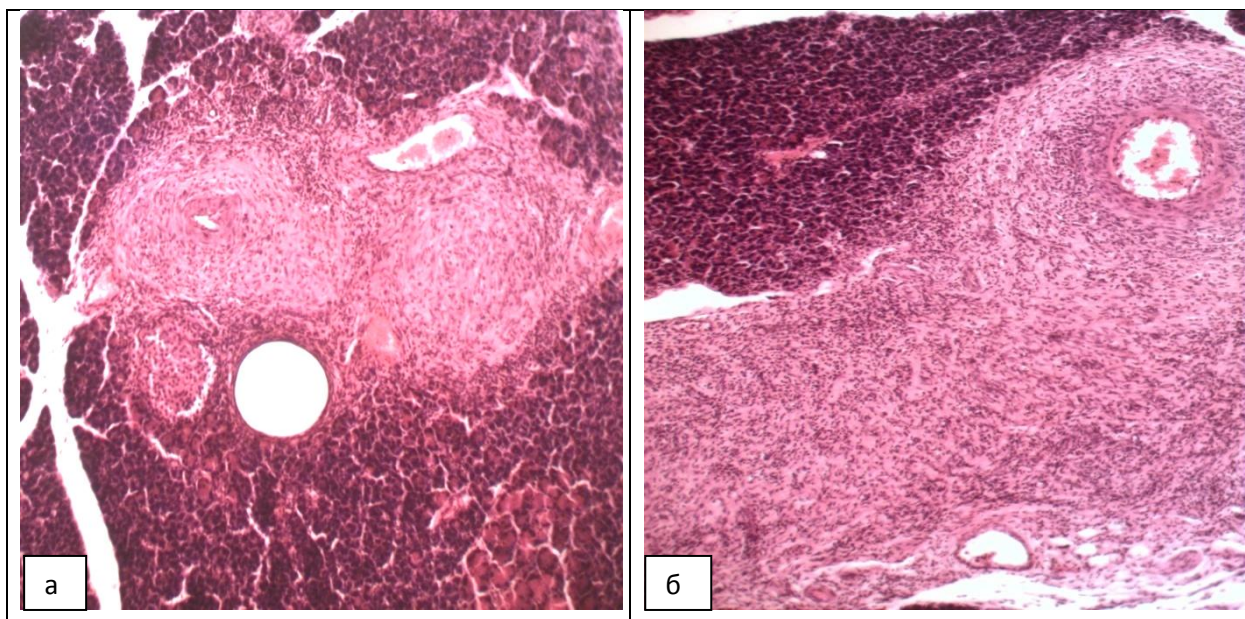


Рис. 4.39 Препарат підшлункової залози щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Гематоксилін-еозин. x100.

Практично в усіх щурів візуалізувалася ділятація вивідних протоків, повнокровність капілярних судин мікроциркуляторного русла. Стан панкреатичних островків в цілому відповідав контрольній патології (рис. 4.40, табл. 4.8).

Отже, підводячи підсумки отриманим мікроскопічним даним, можна зробити такі узагальнення - експериментальна модель підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту індукує у щурів грубі порушення гістологічної структури печінкової паренхіми. Патологічні зміни характеризувалися некрозом, балонною та жировою дистрофією гепатоцитів, циркуляторними розладами, запальною реакцією. Надана мікроскопічна картина відповідає стану токсичного ураження органу.

У підшлунковій залозі тварин із підгострим етанол-тетрахлорметановим гепатитом виникають осередки порушення ацинарної будови, вогнищевий нерівномірний розподіл гранул зимогену у збережених ацинарних клітинах (стовідсоткова базофілія чи еозинофілія цитоплазми клітин), ділятація і повнокровність капілярної мережі, розширення вивідних протоків з просвітом,

що зіє, згущенням секрету, ознаки гіперплазії протокового епітелію. З літературних джерел відомо, що синхронізація діяльності ацинарних клітин відображає функціональну напругу залозистого епітелію і призводить до значної активації секреторного процесу, наслідком чого є масивний викид ферментів зимогенових гранул і лізосом, які здатні визивати розвиток тканинних некрозів і виявляють вазопатичну дію на рівні мікроциркуляторного русла [90].

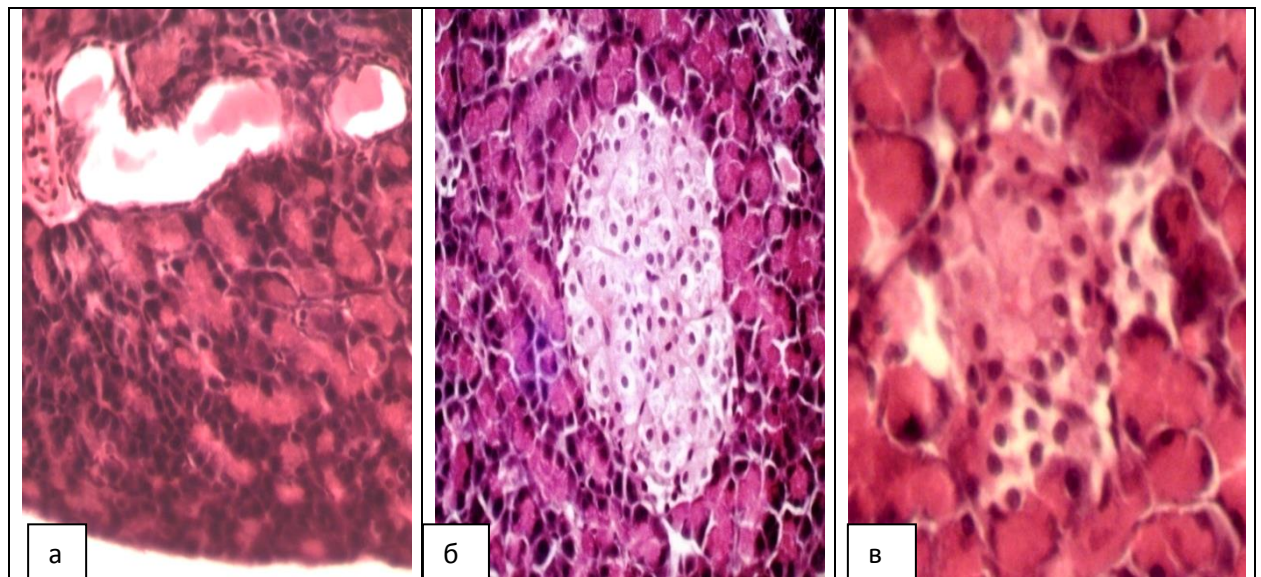


Рис. 4.40 Препарат підшлункової залози щура після введення силімарину на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту: а – дилатація вивідної протоки, згущення секрету (x250); б – панкреатичний островок з вакуолізацією бета-клітин (x200); в – панкреатичний островок зі зрушенням центральної зони (x300). Гематоксилін-еозин.

Можна припустити, що комбінований вплив етанолу та тетрахлорметану визивають функціональну напругу залозистого апарату (в нашому випадку – вогнищеву синхронізацію секреторного процесу, яка мікроскопічно виражається у появі різного розміру осередків стовідсоткової базофілії чи еозинофілії цитоплазми панкреатитів), наслідком чого наступає внутрішньоклітинна активація проферментів, яка призводить (при певній виразності цієї активації) до деформації ацинусів, крапкової загибелі клітин.

Інкреторний апарат підшлункової залози також зазнавав певного негативного впливу на стан панкреатичних бета-клітин, наслідком чого є вакуолізація цитоплазми та загибель частини з них.

Засіб Панкрео-Плант при профілактично-лікувальному шляху введення сприяє зменшенню виразності некротичних проявів, зменшенню гідропічної (балонної) дистрофії гепатоцитів, проявів стеатозу та ознак запалення. Досліджений засіб стимулює вуглеводний обмін у гепатоцитах, поживляє регенераторні прояви. Все це прискорює процеси відновлення гепатоцитів, сприяє наближенню до нормальної структури печінкової паренхіми. У підшлунковій залозі введення Панкрео-Планту мінімізує прояви синхронізації секреторної діяльності панкреатитів. Можливо, засіб стабілізує секреторний цикл панкреатитів, що попереджує або обриває деструктивний процес на початкових етапах, тим самим перешкоджає порушенню ацинарної будови. Досліджений комбінований фітозасіб Панкрео-Плант позитивно впливає і на стан панкреатичних бета-клітин. За потужністю гепато- та панкреозахисного впливу засіб Панкрео-Плант на даній моделі переважає препарат порівняння силімарин.

Висновки до розділу 4

1. За умов гострого токсичного гепатиту засіб Панкро-Плант чинить виражену гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією коефіцієнта маси печінки, зниженням маркерних ферментів цитолізу, відновленням процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

2. Значною перевагою рослинного засобу Панкро-Плант перед препаратом порівняння силімарином є більш виражена здатність впливати на баланс ПОЛ-АОС. Засіб Панкрео-Плант вірогідно знижує як проміжні продукти ПОЛ, а саме ДК, так і кінцеві – ТБК-реактанти. Позитивний вплив на ендогенну антиокисну систему встановлено за відновленням неферментативної (збільшення вмісту ВГ) і ферментативної ланок (збільшення активності каталази).

3. На тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту засіб Панкрео-Плант на рівні препарату порівняння силімарину нормалізує інтегральний показник – маса печінки, активність ферментів цитолізу АлАт та АсАТ. За здатністю нормалізувати процеси перекисного окиснення ліпідів та відновлювати роботу ендогенної антиоксидантної системи засіб Панкрео-Плант вірогідно перевищує препарат порівняння силімарин.

4. Проведені гістологічні дослідження дозволили встановити, що підгостра етанол-тетрахлорметанова інтоксикація індукую значне ушкодження не лише печінки, але і підшлункової залози.

5. Значною перевагою рослинного засобу Панкрео-Плант перед препаратом порівняння силімарином є здатність не лише відновлювати структурній та функціональні характеристики гепатоцитів, але і проявляти потужну панкреопротекторну дію.

6. За умов гострого тетрахлорметанового та підгострого етанол-тетрахлорметанового експериментального ураження засіб Панкрео-Плант виявив значну гепатопротекторну дію, яка перевищує ефективність препарату порівняння силімарину.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Трутаєва Л. М. Вплив засобу Панкрео-Плант на гістологічні показники печінки за умов гострого токсичного гепатиту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 3 (37). С. 328–335. DOI: 10.14739/2409-2932.2021.3.239497 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

2. Tsubanova N., Trutaieva L. Influen of the herbal remedy Pancreo-Plant on conditions of acute toxic hepatitis on the functional activity of the liver and peroxidation processes. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 2. P. 25–34. (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО ЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ ЗА УМОВ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОМОРБІДНОГО СТАНУ «МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ – ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – ГОСТРИЙ ПАРАЦЕТАМОЛОВИЙ ГЕПАТИТ»

Гіпоксичні ураження печінки індуковані травмами, гострим порушенням печінкового кровообігу або дією токсичних речовин залишаються актуальним питанням сучасної медицини.

У той же час, вкрай обмежений асортимент лікарських препаратів здатних нормалізувати функцію печінки, що за умов гіпоксії печінки різного генезу є невирішеною проблемою сучасної гепатології.

У зв'язку з цим доцільним було з'ясувати можливість застосування полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов вираженої гіпоксії печінки.

Не менш важливим питанням є оптимізація терапії коморбідних хворих у яких захворювання печінки діагностують на тлі інших хронічних захворювань, в першу чергу це метаболічний синдром, серцево-судинні патології, цукровий діабет, хвороби шлунково-кишкового тракту та ін. [91,92].

Перспективним напрямком вдосконалення фармакотерапії коморбідних хворих, із зменшенням кількості призначених лікарських засобів є впровадження засобу із полімодальним фармакологічним впливом. Зазначене є підґрунтям для вивчення впливу полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов експериментального коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит».

5.1 Дослідження фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострої ішемії печінки

Складність патогенезу ішемічного ураження печінки та важкість протікання, із високим ступенем летальності для пацієнтів, потребує призначення комбінацій лікарських засобів, що є небезпечним з точки зору поліпрагмазії та відповідно розвитком ускладнень [93, 94, 209].

Тому дослідження та подальше впровадження у медичну практику лікарського засобу здатним нівелювати наслідки гострої ішемії печінки є надзвичайно актуальним питанням сучасної медицини та фармації. Це важливо також з точки зору протиішемічного захисту печінки при проведенні масштабних хірургічних втручань, включаючи трансплантацію.

Дослідження антигіпоксичної та гепатопротекторної дії сполуки Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг та препарату порівняння силімарину у рекомендованій максимальній терапевтичній дозі 25 мг/кг проводили на білих нелінійних щурах масою 180 – 220 г на моделі ішемічної гострої печінкової недостатності. Ефективність Панкрео-Планту та препарату порівняння визначали за функціональними та біохімічними показниками через одну добу після моделювання ГПН.

Гепатопротекторну активність Панкрео-Планту та силімарину оцінювали за інтегральним показником – зниженням летальності (табл. 5.1).

За умов розвитку ішемічної ГПН летальність тварин групи контрольної патології складає (50 %), що свідчить про тяжкість патології та вірогідно перевищує показник інтактних псевдооперованих щурів (0 %, $p < 0,001$) (табл. 5.1).

За інтегральним показником летальності гепатопротекторна активність засобу Панкрео-Плант, із показником летальності 12,5 %, вірогідно у 2 рази перевищує дію відомого гепатопротектора силімарину, де летальність дослідних тварин становила 25 % ($p < 0,05$).

Значні деструктивні зміни печінки у щурів групи контрольної патології відновлено за збільшенням у 1,4 рази ($p < 0,05$) коефіцієнту маси печінки. Підвищення активності ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ у сироватці крові у 2,1 – 2,3 рази ($p < 0,05$) свідчить про значну деструкцію клітин печінки у групі

нелікованих тварин, а збільшення у 1,9 раз ($p<0,05$) активності ЛФ є індикатором розвитку синдрому вираженого холестазу. Узагальнені та структуровані дані представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.1

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарину на летальність щурів із гострою ішемією печінки

№ п/п	Група	Летальність		p
		загинуло / тварин у групі	%	
1	Контроль – псевдооперовані щури, (n=8)	0/8	0	–
2	Контрольна патологія – ГПН, (n=10)	5/5	50	$p_{2-1}<0,05$
3	Панкрео-Плант, 72 мг/кг + ГПН (n=8)	1/8	12,5	$p_{3-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
4	Силімарин, 25 мг/кг + ГПН (n=8)	2/8	25	$p_{4-1}<0,05$ $p_{4-2}<0,05$

Комбінований засіб Панкрео-Плант чинить виражену гепатопротекторну дію, що верифіковано за нормалізацією показника КМП до рівня інтактних тварин. Панкрео-Плант чинить значну антицитолітичну дію, вірогідно знижує активність цитолітичних ферментів АлАТ та АсАТ у сироватці крові у 1,8 рази та 2,3 рази ($p<0,05$) відповідно відносно групи контрольної патології, щурів із гострою печінковою недостатністю.

Активність ЛФ не має вірогідних відмінностей із показником групи інтактних псевдооперованих тварин, що свідчить про відсутність розвитку холестазу у тварин за умов введення засобу Панкрео-Плант у лікувально-профілактичному режимі.

Відомий гепатопротектор силімарин за зменшенням КМП проявляв меншу активність ($3,83\pm 0,11$ за умов введення Панкрео-Плант проти $4,27\pm 0,08$ у тварин, що отримували силімарин, $p<0,05$). Також, препарат порівняння, хоча і чинив вірогідну антицитолітичну дію, але статистично

значуще поступався засобу Панкрео-Плант. Менш виражена ефективність силімарину встановлена і за показником попередження розвитку холестазу, що оцінювали за зміною активності ЛФ.

Таблиця 5.2

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарину на коефіцієнт маси печінки та активність ферментів цитолізу та запалення у сироватці крові щурів із гострою ішемією печінки

Умови дослідю	Коефіцієнт маси печінки, %	Ферменти сироватки крові		
		АлАТ, ммоль/год·л	АсАТ ммоль/год·л	Лужна фосфатаза, ммоль/л
Контроль – псевдооперовані щури	3,58±0,10	0,60±0,01	0,57±0,02	1,12±0,09
Контрольна патологія – ГПН	4,98± 0,15 *	1,26±0,06 *	1,34±0,08 *	2,15±0,09 *
Панкрео-Плант, 72 мг/кг + ГПН	3,83± 0,11 # \$	0,68±0,02 # \$	0,67±0,01 * # \$	1,23±0,04 # \$
Силімарин, 25 мг/кг + ГПН	4,27±0,08 * #	0,84±0,05 *#	0,87±0,05 * #	1,58±0,08 * #

Примітки:

1. ГПН – гостра печінкова недостатність;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи псевдооперованого контролю * – $p<0,05$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (ГПН) # – $p<0,05$;
4. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину \$ – $p<0,05$.

Гостре ураження печінки із її масштабною ішемією супроводжувалось розвитком потужного оксидативного стресу органу, який верифіковано за

значною інтенсифікацією процесів ПОЛ та зниженням активності АОС наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарину на прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів із гострою ішемією печінки (n=25)

Показник	Умови експерименту			
	Контроль псевдо- оперовані щури (n=8)	ГПН		
		Контрольна патологія (n=5)	Панкрео- Плант, 72 мг/кг (n=7)	Силімарин, 25 мг/кг (n=6)
Гомогенат печінки				
ТБК- реагенти, мкмоль/г	78,5±0,76	207±4,95 *	111± 5,08*# \$	165±5,68*#
ДК, мкмоль/г	6,08±0,31	8,73±0,18*	6,49±0,21# \$	7,43±0,21* #
ВГ, ум. од.	122 ±3,46	67,9±2,41*	103±1,39*# \$	84,7±2,83* #
Сироватка крові				
ТБК- реагенти, мкмоль/л	1,12±0,06	2,42±0,06 *	1,61±0,08*# \$	1,96±0,11*#
ВГ, ум. од.	62,2±1,78	41,2±2,09 *	56,3±1,22*# \$	49,9±0,92*#
Каталаза, мкат/л	0,37±0,02	0,21±0,02*	0,32±0,01*#	0,27± 0,01*#

Примітки:

1. ГПН – гостра печінкова недостатність;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи псевдооперованого контролю * – $p<0,05$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (ГПН) [#] – $p<0,05$;
4. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину \$ – $p<0,05$.

У групі контрольної патології зареєстровано збільшенням вмісту ТБК-реактантів у гомогенаті печінки та сироватці крові у 2,6 та 2,2 рази відповідно ($p < 0,05$), рівень ДК збільшено у 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи псевдооперованих тварин. Тяжкість оксидативного стресу підтверджено вірогідним зниженням ферментативної та неферментативної ланок АОС, що встановлено за зменшенням вмісту ВГ у 1,5-1,8 рази ($p < 0,05$) у сироватці крові та гомогенаті печінки та зниженням активності каталази у 1,8 рази (див. табл. 5.3). Отримані дані свідчать, що ендогенний антиокисний захист організму не справляється і оксидативний стрес набирає потужності, та індукує руйнацію клітин.

Введення тваринам у лікувально-профілактичному режимі комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант нормалізувало баланс ПОЛ-АОС та знижувало прояви оксидативного стресу. Зниження інтенсивності процесів ПОЛ верифіковане за вірогідним зменшенням ТБК-реактантів на 34 % ($p < 0,05$) у сироватці крові та на 47 % ($p < 0,05$) у гомогенаті печінки; ДК у гомогенаті печінки знижено у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

У механізмі антиоксидантної дії комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант бере участь відновлення активності як неферментативної ланки АОС (збільшення вмісту ВГ на 37 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології), так і ферментативної (зростання активності каталази на 25 % відносно групи контрольної патології) (див. табл. 5.3).

Введення препарату порівняння силімарину за умов гострої ішемії печінки сприяло зниженню активації ПОЛ та відновленню АОС, але ця антиоксидантна активність суттєво поступалась дії засобу Панкрео-Плант. Так, зниження вмісту ТБК-реактантів у гомогенаті печінки та сироватці крові на тлі введення силімарину знижувалося відносно групи контрольної патології на 21 % та 18 % ($p < 0,05$) відповідно, що у 2 рази менше ефективності нового засобу Панкрео-Плант (див. табл. 5.3). Аналогічні зміни простежуються й для концентрації ДК у сироватці крові, які під впливом силімарину були знижені

на 13 %, і хоча ці зміни були вірогідні відносно групи контрольної патології, але суттєво поступалися впливу на рівень ДК Панкрео-Планту. Нормалізація показників ендогенної антиоксидантної системи, як ферментативної так і неферментативної ланки за умов введення силімарину, також поступалася комбінованому рослинному засобу Панкрео-Плант. Відновлення вмісту ВГ та активності каталази на тлі введення референс-препарату значуще поступаються дії досліджуваного засобу.

Отже, антиоксидантний ефект комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант вірогідно перевищує активність силімарину.

За умов ішемічної ГПН встановлено вірогідне зниження функціональної активності печінки. Узагальнені дані представлені в табл. 5.4.

Маркером зниження білоксинтетичної функції є зменшення у тварин групи контрольної патології концентрації загального білка у сироватці крові в 1,3 разу відносно групи контрольної патології, також зниження білоксинтетичної функції підтверджено зниженням на 12 % вмісту церулоплазміну.

Гостра ішемія печінки характеризувалась значним порушенням вуглеводного обміну, що встановлено за зниженням на 43 % ($p < 0,05$) глікогену у гомогенаті печінки та зниженням концентрації глюкози у сироватці крові на 34 % ($p < 0,05$) (табл. 5.4).

Комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант достовірно відновлює функціональну активність печінки. Введення комбінованого рослинного засобу нормалізує до рівня інтактної групи псевдооперованих тварин білоксинтетичну функцію, що верифіковане за збільшенням вмісту загального білка у сироватці крові в 1,2 разу ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, також зареєстровано повне відновлення рівня церулоплазміну.

Особливо слід відзначити, позитивний вплив введення комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант у лікувально-профілактичному режимі на показники вуглеводного обміну. До фізіологічного рівня зафіксовано нормалізацію кількості глікогену, який перевищує показник групи

контрольної патології у 1,6 разу ($p<0,05$) та глюкози у сироватці крові, концентрація якої у 1,3 рази ($p<0,05$) вища ніж у нелікованих тварин (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарин на показники, що характеризують функціональну активність печінки у щурів із гострою ішемією печінки (n=25)

Показник	Умови експерименту			
	Контроль псевдо- оперовані щури (n=8)	ГПН		
		Контрольна патологія (n=5)	Панкрео- Плант, 72 мг/кг (n=7)	Силімарин, 25 мг/кг (n=6)
Гомогенат печінки				
Глікоген, мкг/мл	1270±39,8	724±25,7 *	1127± 42,8* [#] \$	990±46,7* [#]
Сироватка крові				
Глюкоза, ммоль/л	8,84±0,06	5,86±0,17 *	7,69±0,15* [#] \$	6,77±0,12* [#]
Загальний білок, г/л	73,6±1,27	54,9±1,99 *	69,0±1,94 [#]	60,4±1,26* [#]
Церуло- плазмін, г/л	0,53±0,01	0,47±0,03	0,52±0,01	0,49± 0,01

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи псевдооперованого контролю * – $p<0,05$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології (ГПН) [#] – $p<0,05$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину \$ – $p<0,05$.

Препарат порівняння силімарин відновлював білоксинтетичну функцію на рівні Панкрео-Планту, за показниками вмісту загального білка та

церулоплазміну, але за впливом на вуглеводний обмін статистично значуще поступається засобу Панкрео-Плант. Силімарин підвищує рівень глікогену у 1,3 разу, глюкози у 1,1 разу (табл. 5.4).

Таким чином, за умов травматичного ураження печінки через моделювання ішемії-реперфузії, комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант виявляє значну гепатопротекторну дію, позитивно впливаючи на різні ланцюги патогенетичного каскаду в ішемізованій печінці. За гепатопротекторною активністю, яка реалізується впершу чергу за рахунок антиоксидантної дії, Панкрео-Плант вірогідно перевищує ефективність відомого гепатопротектору силімарин.

5.2 Вивчення впливу засобу Панкрео-Плант за умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит»

Більшість пацієнтів у гепатологічних відділеннях сьогодні є коморбідними, найчастіше одночасно із захворюваннями печінки реєструють метаболічні порушення, включаючи цукровий діабет [215]. Через це доцільно було відтворити коморбідну патологію та встановити за її умов фармакологічну активність Панкрео-Планту. Інтегральним показником формування метаболічного синдрому та цукрового діабету є динаміка маси тіла. У щурів групи контрольної патології зареєстровано вірогідне збільшення приросту маси тіла на 10 добу у 3,2 разу, на 20 добу у 1,9 разу, на 30 добу у 2,1 разу, узагальнені результати експерименту представлені в табл. 5.5.

Введення засобу Панкрео-Плант сприяло нормалізації маси тіла за умов тривалого фруктозного навантаження, упродовж всього експерименту показник не мав статистично значущих відмінностей від тварин групи інтактного контролю. Слід зазначити, що застосування Панкрео-Планту, яке дозволило контролювати приріст маси тіла у фізіологічних межах не лише мало статистичні відмінності із групою контрольної патології, але і мало

вірогідні відмінності із тваринами, що отримували силімарин та мали вірогідне збільшення приросту маси тіла на 10 добу у 2,6 разу, на 30 добу в 1,7 разу (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарин на динаміку маси тіла щурів із коморбідною патологією (n=24)

Доба експерименту	Зміни m тіла відносно вихідних даних, Δm , г			
	Інтактний контроль (n=8)	Коморбідна патологія		
		Контрольна патологія (n=8)	Панкрео-Плант, 72 мг/кг, (n=8)	Силімарин, 25 мг/кг (n=8)
10 доба	6,12±0,64	19,6±1,51 *	8,12±0,91 [#] \$	16,2±1,83* [#]
20 доба	13,2±1,22	26,0±1,31 *	9,37±1,62 [#] \$	28,7±1,56*
30 доба	20,6±1,31	44,4±3,32 *	25,8±1,51 [#] \$	35,0±1,34* [#]

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю * – $p < 0,05$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології [#] – $p < 0,05$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину \$ – $p < 0,05$.

Результатом сформованого коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит» є зміни маркерних показників стану печінки, підшлункової залози, вуглеводного обміну, що наведені у табл. 5.6 – 5.8.

Медикаментозний гепатит верифіковано за достовірним збільшенням у 1,4 рази ($p < 0,05$) коефіцієнту маси печінки, підвищенням у 2 рази ($p < 0,05$) активності лужної фосфатази, яка свідчить про розвиток запальної реакції та

синдром холестазу. Деструкція гепатоцитів підтверджується статистично значущим зростанням маркерного ферменту цитолізу АлАТ у сироватці крові у 2,2 рази ($p<0,05$) у гомогенаті печінки у 2 рази ($p<0,05$). Також у тварин групи контрольної патології зареєстровано підвищення активності АсАТ на 72 % ($p<0,05$) відносно тварин групи інтактного контролю, що свідчить про системну деструкцію мембран клітин за умов формування коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит», що представлено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарин на коефіцієнт маси печінки та деякі показники ферментативної активності у щурів із коморбідною патологією (n=24)

Показник	Інтактний контроль, (n=8)	Коморбідна патологія		
		Контрольна патологія, (n=8)	Панкрео-Плант, 72 мг/кг, (n=8)	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)
КМП, %	3,55±0,08	5,08± 0,19 *	3,92±0,08 *# \$	4,19±0,06*#
Сироватка крові				
Лужна фосфатаза, ммоль/л	1,15±0,07	2,34± 0,14*	1,32±0,09 #	1,46±0,08*#
АлАТ, мккат/л	0,62±0,01	1,35± 0,05 *	0,74±0,03*# \$	0,97±0,05*#
АсАТ, мккат/л	0,58±0,01	1,29± 0,04 *	0,68±0,03*#	0,78±0,03*#
Гомогенат печінки				
АлАТ, мккат/г	0,87±0,02	1,79± 0,05 *	1,06±0,03*# \$	1,25±0,04*#

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю * – $p<0,05$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології # – $p<0,01$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарин \$ – $p<0,01$.

Коморбідний стан у нелікованих тварин групи контрольної патології супроводжувався потужним оксидативним стресом, що підтверджено вірогідним збільшенням кінцевих продуктів перекісного окиснення ліпідів, а саме ТБК-реактивів у 3 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та у 3,2 рази у гомогенаті печінки. Антиоксидантна дія неферментативної ланки, визначена за рівнем пулу ВГ зменшена у тварин даної групи на 45,7 % ($p < 0,01$) у сироватці крові та на 51,4% ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки.

Активність ферментативної складової антиокисної системи також значно знижена у тварин із коморбідною патологією, активність каталази зменшена у 1,8 рази ($p < 0,01$) відносно групи інтактного контролю, що представлено у табл. 5.7.

Про розвиток метаболічного синдрому, внаслідок високовуглеводної дієти та цукрового діабету свідчить порушення вуглеводного та ліпідного обміну. У тварин групи контрольної патології рівень глюкози натще було статистично значуще збільшено у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно тварин групи інтактного контролю, що представлено у табл. 5.8.

Відомо, що у основі патогенезу більшості ускладнень ЦД, такі як тробози, капіляропатії, нейропатії та ін. лежать процеси неферментативного глікозилювання. Утворення продуктів глікозилювання починаються із утворення міцного ковалентного зв'язку.

Транзиторну гіперглікемію було встановлено за підвищенням глікозилюваного гемоглобіну – HbA1c у тварин групи контрольної патології на 72 % ($p < 0,01$) відносно показників інтактного контролю. Це свідчить, що коморбідний стан, який включав розвиток цукрового діабету активував процес приєднання глюкози до молекули гемоглобіну, через утворення ковалентного зв'язку між альдегідною групою глюкози та реактивною аміногрупою протеїнів, яка зазвичай локалізована на N-кінці лізинового фрагменту.

Альдемінозв'язана основа Шифа є у біохімічному сенсі нестійкою (нестабільною) сполукою, яка повільно перетворюється на більш стійкий продукт глікозилюваний гемоглобін або продукт Амадорі. Неферментативне

глікозилювання гемоглобіну призводить спочатку до розвитку оборотних, а з часом до необоротних порушень. Також у тварин групи контрольної патології у 1,95 рази збільшився відсотковий вміст продуктів Амадорі.

Таблиця 5.7

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарин на показники ПОЛ-АОС у щурів із коморбідною патологією (n=24)

Показник	Інтактний контроль, (n=8)	Коморбідна патологія		
		Контрольна патологія, (n=8)	Панкрео-Плант, 72 мг/кг, (n=8)	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)
Сироватка крові				
ВГ, ум. од.	64,5±1,50	29,5±1,58*	54,7±2,55* [#]	48,2±1,72* [#]
ТБК-реактанти, мкмоль/л	1,04±0,05	3,17±0,06 *	1,89±0,07* [#] \$	2,48±0,05* [#]
Каталаза, мкат/л	0,39±0,01	0,22±0,01*	0,33±0,01* [#] \$	0,29±0,01* [#]
Гомогенат печінки				
ВГ, ум. од.	120±3,75	61,7±2,25*	99,8±1,78* [#] \$	82,9±1,93* [#]
ТБК-реактанти, мкмоль/г	80,6±0,88	260±14,0 *	124±4,07* [#] \$	197±4,87* [#]

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю * – $p < 0,01$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології [#] – $p < 0,01$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину \$ – $p < 0,01$.

Як відомо фруктозне навантаження не викликає збільшення секреції інсуліну, якій є необхідним для утилізації інших вуглеводів, що також

потрапляють із їжею, і в печінці стає субстратом ліпогенезу. Таким чином, фруктозне навантаження призводить до посилення синтезу триацилгліцеринів *de novo*, а також збільшує вміст вільних жирних кислот, які можуть активувати ключовий фермент глікогенолізу – глюкозо-6-фосфатазу, що є основною причиною збільшення утворення глюкози у печінці та відповідно призводить до формування стійкої гіперглікемії.

Таблиця 5.8

Вплив засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарин на маркерні показники формування метаболічного синдрому та цукрового діабету у щурів із коморбідною патологією (n=24)

Показник	Інтактний контроль (n=8)	Коморбідна патологія		
		Контрольна патологія, (n=8)	Панкрео-Плант, 72 мг/кг, (n=8)	Силімарин, 25 мг/кг, (n=8)
Глюкоза, ммоль/л	3,96±0,11	5,17±0,12 *	4,36±0,10 *# \$	4,85±0,10*
Нб, г/л	124±3,63	111±4,71	116±4,30	113±3,77
НbA1c, г/л	5,77±0,51	9,94±0,62*	6,69±0,57 #	8,85± 0,39*
НbA1c, %	4,62±0,32	9,00±0,57*	5,50±0,42 #	7,87± 0,39*
Триацил-гліцерини, ммоль/л	0,83±0,03	1,20±0,02*	0,92±0,003 #	1,11± 0,01*#

Примітки:

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

Вірогідне збільшення на 44 % ($p < 0,01$) триацилгліцеринів у тварин групи контрольної патології відносно групи інтактного контролю є наслідком мобілізації жиру із жирової тканини та посилення ендogenous синтезу триацелгліцеринів печінкою через послаблення інгібуючої дії інсуліну на ліполіз.

Введення засобу Панкрео-Плант сприяло зменшенню коефіцієнту маси печінки у 1,3 рази ($p < 0,01$) відносно групи контрольної патології та статистично значуще перевищувало ефективність силімарину ($p < 0,01$).

Антицитолітична дія засобу Панкрео-Плант та силімарину була на одному рівні, зареєстровано вірогідне зменшення активності АлАТ у сироватці крові та гомогенаті печінки та АсАТ у сироватці крові.

Про упередження розвитку синдрому холестазу свідчить вірогідне зниження активності лужної фосфатази у тварин, яким вводили Панкрео-Плант у 1,8 рази ($p < 0,01$), силімарин – у 1,6 рази ($p < 0,01$) відносно групи нелікованих щурів із коморбідною патологією «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит».

За впливом на показники ПОЛ-АОС, встановлено, що введення засобу Панкрео–Плант чинило значну антиоксидантну дію на кінцеві продукти ПОЛ, а саме ТБК-реактанти, вміст яких було знижено 60 % ($p < 0,01$) у сироватці крові та на 48 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно групи контрольної патології. Антиоксидантна дія Панкрео-Планту відновлює дію як неферментативної ланки системи, що було верифіковане за підвищенням вмісту ВГ у 1,8 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові та у 1,6 рази ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно контрольної патології; так і ферментативної ланки, про що свідчить нормалізація активності каталази на 50 % ($p < 0,01$) відносно нелікованих тварин.

Препарат порівняння силімарин також чинив антиоксидантну дію, але практично за всіма показниками статистично значуще поступався засобу Панкрео-Плант.

За впливом на показники вуглеводного обміну встановлено, що під впливом силімарину зареєстровано лише тенденцію до відновлення таких показників, як вміст глюкози, продуктів Амадорі та їх відсоткового вмісту. Статистично значущої різниці із показниками групи контрольної патології не встановлено. Достовірна нормалізація зафіксована лише для триацилгліцеридів, вміст яких було знижено на 8 % ($p < 0,01$) відносно нелікованих тварин.

На відміну від препарату порівняння засіб Панкрео-Плант чинить вірогідну нормалізуючу дію на вуглеводний обмін, знижує у 1,2 рази ($p < 0,01$) вміст глюкози, у 1,5 рази ($p < 0,01$) рівень глікозильованого гемоглобіну та у 1,6 рази ($p < 0,01$) відсотковий вміст останнього у гемоглобіні відносно тварин групи контрольної патології.

Про нормалізація ліпідного обміну за умов застосування Панкрео-Планту у дозі 72 мг/кг, свідчить зниження на 24 % ($p < 0,01$) концентрації триацелгліцеринів відносно нелікованих тварин. Слід зазначити, що за впливом на вищезазначений показник Панкрео-Плант вірогідно перевищує ефективність препарату порівняння силімарин.

Висновки до розділу 5

1. Гостра тотальна ішемія печінки із наступною реперфузією характеризується розвитком потужного оксидативного стресу, порушенням функціональної активності печінки із зниженням білоксинтетичною функції, патологічним зсувом у вуглеводному обміні, деструкцією гепатоцитів та запаленням.

2. Введення у лікувально-профілактичному режимі комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг за умов гострої печінкової недостатності чинило значну гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією балансу ПОЛ-АОС (за показниками: ТБК-реактанти, ДК, ВГ, каталаза), відновленням білоксинтетичної функції печінки (вміст загального

білку, церулоплазміну) та показників вуглеводного обміну (глікоген у тканині печінки, глюкоза у крові). Антицитолітична дія Панкрео-Планту встановлена за зниженням маркерних ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ, а також зменшення активності лужної фосфатази, що є важливими фрагментами реалізації гепатопротекторної дії досліджуваного засобу.

3. Препарат порівняння силімарин у максимальній терапевтичній дозі, перерахованій для щурів 25 мг/кг вірогідно нормалізує біохімічні та функціональні показники, але за впливом на продукти ПОЛ, стан ендогенної антиоксидантної системи вірогідно поступається досліджуваному засобу Панкрео-Плант. Також слід зазначити, що здатність силімарину відновлювати вуглеводний обмін статистично значуще нижча ніж у досліджуваного засобу.

4. Для з'ясування поліморфної дії засобу Панкрео-Плант було змодельовано коморбідний стан «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит». Про розвиток медикаментозного гепатиту свідчить збільшення коефіцієнт маси печінки у 1,3 рази за умов експериментальної патології. Встановлено, розвиток потужного синдрому цитолізу, який верифіковано за збільшенням активності АлАТ у гомогенаті печінки та сироватці крові. Вірогідне збільшення активності лужної фосфатази у сироватці крові щурів групи контрольної патології із коморбідним станом є підтвердженням розвитку синдрому холестази та розвитком запальної реакції.

5. Про ушкодження підшлункової залози та розвиток метаболічного синдрому свідчать вірогідне підвищення глюкози глікозильованого гемоглобіну та триацилгліцеринів.

6. Введення засобу Панкрео-Плант за умов відтворення коморбідної патології чинило вірогідний нормалізуючий вплив на всі досліджувані показники. Встановлено, що має гепатопротекторну дію, яка верифікована за нормалізацією коефіцієнта маси печінки 1,3 рази ($p < 0,01$) відносно групи контрольної патології та статистично значуще перевищувало ефективність силімарину ($p < 0,01$), антицитолітичною дією, що встановлено за вірогідним зниженням активності маркерних ферментів цитолізу АлАТ (у 1,8 рази

($p < 0,01$) та АсАТ (у 1,9 рази ($p < 0,01$) та ферменту що характеризує запальну реакцію та холестази – лужної фосфатази (у 1,8 рази ($p < 0,01$)).

7. Антиоксидантна дія Панкрео-Планту реалізується за трьома напрямками: зменшенням продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів на 48-60 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології); відновленням ферментативної ланки АОС (збільшення активності каталази на 50 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології); відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення пулу ВГ на 62-85 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології).

8. На відміну від препарату порівняння силімарину, Панкрео-Плант чинить потужний нормалізуючий ефект на показники вуглеводного обміну, нормалізує рівень глюкози (зменшення концентрації на 26 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології); та глікозильованого гемоглобіну (зменшення рівня на 37 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології).

9. Введення Панкрео-Планту тваринам із коморбідною патологією сприяло вірогідному зменшенню триацилгліцеринів у сироватці крові на 24 %, $p < 0,01$, відносно контрольної патології, що свідчить про нормалізацію процесів ліполізу.

10. Панкрео-Плант чинить полімодальний фармакологічний вплив, а саме антицитолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує показники вуглеводного та ліпідного обміну. За умов коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит» ефективність Панкрео-Планту вірогідно перевищує дію препарату порівняння силімарин.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Tsubanova N., Trutaieva L. Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia. *Čes. slov. Farm.* 2021. Vol. 70. P. 100–106. <https://doi.org/10.5817/CSF2021-3-100> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

2. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М., Трутаєв С. І. Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології: патент на корисну модель № 151983 Україна. № у 2021 01788; заявл. 05.04.2021; опубл. 12.10.2022, Бюл. № 41. (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).

3. Трутаєва Л. Н., Цубанова Н. А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *Theory, Practice and Science: XXIII International science and practical conference*, 27–30 April 2021., Tokyo, Japan. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2021. P. 343–345.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вдосконалення терапії захворювань печінки, пошук та розробка нових лікарських засобів із полімодальною фармакологічною дією залишається актуальним питанням фармації та медицини.

Слід відзначити, що за останні десятиріччя відбулася зміна парадигм деяких етіопатогенетичних чинників. Історично провідним етіологічним фактором формування хронічних захворювань печінки був вірусний гепатит. Однак, покращені стратегії профілактики (у разі гепатиту В) та лікування (у разі гепатиту С) привели до покращення тенденцій на формування та перебіг ХЗП. Це знайшло відображення у глобальному зниженні показників смертності від захворювань печінки за останні 30 років. Зокрема, з 1990 до 2017 року скоригований за віком коефіцієнт смертності від ХЗП знизився з 21 до 16,5 на 100 000 населення [95].

Тим часом, ожиріння та вживання алкоголю, які поширені та збільшуються у багатьох частинах світу, стали ключовими факторами ризику захворювань печінки. Очікується, що саме вони стимулюватимуть в першу чергу розвиток епідеміології ХЗП та враховуватимуть збільшення частки смертей у майбутньому, хоча тенденції смертності сьогодні, ще не відобразили їх вплив [96].

Абсолютна кількість випадків на ХЗП (включаючи будь-яку стадію тяжкості захворювання) оцінюється у 1,5 мільярда у всьому світі [97]. Найбільш частими причинами поширення ХЗП є НАЖХП (59 %), за якими слідують вірусний гепатит В (29 %), вірусний гепатит С (9 %) та алкогольний гепатит печінки (2 %). Інші захворювання печінки, включаючи первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, дефіцит альфа-1-антитрипсину, хвороба Вільсона та аутоімунний гепатит, становлять 1 % випадків. Важливе застереження щодо цих даних, на думку Cheemerla S., Balakrishnan M. (2021) [98] полягає в тому, що алкоголь, швидше за все, становить велику частку поширеності та смертності від захворювань печінки,

але про нього не повідомляють люди та країни через соціальні проблеми і часто є вторинною (і нереєстрованою) етіологією захворювання печінки, яка співіснує на одному рівні із вірусним гепатитом або НАЖХП.

Клінічні дослідження за останні 2-3 роки, також внесли корективи у епідеміологію ХЗП. За даними Sarin S.K. та співат. (2020) [99] вірус SARS-Cov-2 спричиняє значне пошкодження печінки у пацієнтів з ХЗП. При декомпенсованому цирозі ураження печінки прогресувало у 57 % пацієнтів із 43 % летальністю. Підвищення рівня білірубіну та співвідношення АсАТ/АлАТ передбачало смертність пацієнтів із цирозом печінки. Тобто хворі на ХЗП при захворюванні вірусною інфекцією SARS-Cov-2 показали декомпенсацію цирозу у 20 % ($p < 0,001$) та погіршення клінічного статусу вже декомпенсованих із збільшенням стадії захворювання печінки ($p < 0,001$). Пацієнти з коморбідною патологією: ХЗП та діабетом, ожирінням більш вразливі та потребують ретельного спостереження, через те що мають значне погіршення клінічного перебігу ХЗП на тлі перенесення вірусної інфекції SARS-Cov-2.

Що стосується коморбідних пацієнтів, найбільш часто зустрічається одночасне ураження печінки та підшлункової залози. Так, наприклад, добре відомо, що алкоголь є етіологічним фактором розвитку алкогольної хвороби печінки. Аналогічний механізм характерний для пов'язаного з алкоголем ушкодження підшлункової залози. Алкоголь та його метаболіти безпосередньо пошкоджують ацинарні клітини і спонукають зірчасті клітини виробляти та відкладати позаклітинний матрикс, тим самим запускаючи послідовність «некроз-фіброз», яка зрештою призводить до атрофії та фіброзу, морфологічних ознак хронічного алкогольного панкреатиту [100].

Ожиріння та метаболічний синдром є факторами не лише розвитку ХЗП, зокрема НАЖХП, але і розвитку панкреобілярних захворювань. Нещодавні дослідження показали, що ожиріння є фактором ризику утворення холестеринових каменів в жовчному міхурі. Ожиріння може впливати на метаболізм ліпідів та ендогенних гормонів, впливати на моторику жовчного

міхура, збільшувати ризик утворення жовчного каміння та підвищувати ризик раку жовчного міхура. Крім того, ожиріння вважається фактором ризику захворювань підшлункової залози, включаючи панкреатит та рак підшлункової залози. У пацієнтів з ожирінням частіше розвиваються системні та місцеві ускладнення гострого панкреатиту та формується неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози [101].

Із даних доклінічної фармакології, також відомо, що експериментальний стрептозотоциновий діабет характеризуються не лише очікуваним ураженням підшлункової залози, але і ушкодженням печінки [102].

Таким чином, враховуючи вищезазначене, перспективним є дослідження нових лікарських засобів із полімодальною дією, що здатні впливати на коморбідні стани, які вперш за все асоційовані із ХЗП та підшлункової залози. З цієї точки зору привертає увагу комбінований фітозасіб Панкрео-Плант, який на фармацевтичному ринку України, зареєстровано, як дієтична добавка, що покращує процеси травлення (капсули, виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка», Україна). Одна капсула Панкрео-Плант містить стандартизованої лікарської рослинної сировини подрібненої:

- корінь лопуха великого – 100,0 мг;
- корінні оману високого – 30,0 мг;
- трава реп'яшка аптечного – 90,0 мг;
- деревій звичайний – 30,0 мг;
- квітки ромашки аптечної – 15,0 мг;
- корінь кульбаби лікарської – 20,0 мг;
- козлятника лікарського трава – 15,0 мг.

Стандартизовані лікарських рослини, що входять до складу комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант містять спектр біологічно активних речовин із антиоксидантною, антигіпоксичною, антицитолітичною дією, які здатні нормалізувати обмін речовин, у першу чергу обмін вуглеводів, виявляють антиоксидантну, цитопротекторну дію, що є теоретичною передумовою наявності у даного засобу гепатопротекторної дії, за умов

уражень печінки різного генезу, у тому числі коморбідних станів, що включають захворювання печінки.

На першому етапі було проведено скринінгові дослідження із пошуку оптимальної дози засобу Панкрео-Плант, для подальших поглиблених досліджень гепатопротекторної активності засобу.

Панкрео-Плант, як дієтична добавка, що сприяє нормалізації функціонування підшлункової залози, рекомендована у вигляді капсул, що містять 300 мг стандартизованої ЛРС рекомендованої для застосування по 3 рази на добу [75]. Добова терапевтична доза складає 900 мг ЛРС, для щурів із використанням коефіцієнту видової чутливості складає відповідно 54 мг/кг [71]. Для скринінгових досліджень, саме доза 54 мг/кг була обрана як реперна точка. Діапазон доз складав 36 мг/кг, 54 мг/кг, 72 мг/кг, 90 мг/кг.

У зв'язку з тим, що однією із найважливіших складових патогенезу захворювань печінки є запальна реакція [103-105], доцільним було провести скринінгові дослідження оптимальної дози засобу Панкрео-Плант саме за протизапальною дією.

Рекомендованою моделлю для вивчення протизапальної активності є відтворення гострого карагенінового запалення [71]. Узагальнені результати дослідження наведено у табл. 6.1.

Протизапальна активність засобу Панкрео-Плант має значну дозозалежність, із різким підвищенням активності для дози 72 мг/кг у порівняння із дозами 36 та 54 мг/кг. Значної різниці між дозами 72 та 90 мг/кг не зареєстровано, тому для подальших досліджень було обрано дозу 72 мг/кг.

Як було зазначено, у розділі 3, максимум протизапальної дії комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант у досліджуваному діапазоні доз приходить на першу та другу годину експерименту, коли у гострому запальному процесі задіяна система кінінів із вираженою активністю ліпооксигенази [71]. На третю та четверту години запалення, коли активується вплив циклооксигенази протизапальний вплив Панкрео-Планту, знижується, що взагалі характерно для рослинних лікарських засобів, тоді як препарат

порівняння натрію диклофенак, очікувано, був найефективніший на 3 та 4 години запалення, час включення у патогенез гострого карагенінового запалення простагландинів.

Таблиця 6.1

Сумарна протизапальна активність засобу Панкрео-Плант за умов гострого карагенінового набряку у щурів (n = 6)

Умови досліджу	Сумарна протизапальна активність, %	
	за 1 годину	за 6 годин
Панкрео-Плант, 36 мг/кг *	35	212
Панкрео-Плант, 54 мг/кг *	43	259
Панкрео-Плант, 72 мг/кг *	52	311
Панкрео-Плант, 90 мг/кг *	54	326
Натрію диклофенак, 8 мг/кг **	55	333

Примітки:

1. * – введення внутрішньошлункове, щоденне 7 діб, останнє введення за 40 хв до експерименту
2. ** – введення внутрішньошлункове одноразове за 40 хв до експерименту

З метою підтвердження припущення, щодо антиліпооксигеназного механізму протизапальної дії Панкрео-Планту, було вивчено вплив засобу за умов відтворення зимозанового набряку, у патогенезі якого провідну роль має саме ліпооксигеназа.

У ході експерименту встановлено, що засіб Панкрео-Плант виявляє найбільшу протизапальну активність у перші дві години запалення, що, у відповідності до діючих методичних рекомендацій із вивчення нових лікарських засобів [71], підтверджує наявність антиліпооксигеназної активності у механізмі протизапальної дії.

Слід зазначити, що за умов зимозанового набряку, засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг вірогідно перевищував ефективність класичного препарату порівняння із доведеною антиліпооксигеназною активністю кверцетину у дозі

5 мг/кг [106,107].

Виражена протизапальна активність комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант із антиліпооксигеназним механізмом дії підтверджується даними опублікованих наукових досліджень щодо можливої протизапальної дії компонентів фітокомпозиції.

До складу Панкрео-Планту введено у найвищій дозі, стандартизовану сировину лопуха великого (*Arctium lappa*). За даними літературних джерел корені лопуха багаті на фенольні кислоти – насамперед ізомери дикафеойлхінової кислоти та їх похідні, містять велику кількість полісахаридів (інулін), фенолів і поліацетиленів, а також похідних ненасичених жирних кислот – лінолеату та олеату, а також групу лігнанів (лаппаол А, лаппаол С, лаппаол F, матаїрезінол, арктиїн, арктигенін, арктигенова кислота) [108,109].

У дослідженні Gao Q. та співавт (2018) [110] доведено, що арктигенін чинить потужну протизапальну дію, пригнічуючи синтез оксиду азоту за допомогою модуляції декількох цитокінів. Зазначається, що цей компонент може служити потенційним терапевтичним засобом, як проти гострого запалення, так і проти різних хронічних запальних захворювань.

Наукова публікація Skowrońska W. та співавт. (2021) [111] доводить наявність антиліпооксигеназної активності у екстрактів. Автори зазначають, що інгібування активності ліпоксигенази чинять екстракти лопуха в концентраціях 200 та 400 мкг/мл. У концентрації 400 мкг/мл екстракти з надземної частини (листя) та з коренів *Arctium lappa* пригнічують активність ферменту на 28 % і 32 % відповідно, тобто не було виявлено статистично значущих відмінностей в активності між екстрактами коренів і екстрактами надземної частини, але тенденція до більш вираженої антиліпооксигеназної дії характерна для екстракту коренів лопуха великого.

Протизапальна активність також встановлена інших компонентів, що входять до складу комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант.

Основними активними компонентами з протизапальною дією *Inula helenium* (Оман високий) вважаються алантолактон та ізоалантолактон, але

цей екстракт містить понад 200 біологічно активних речовин, включаючи сесквітерпени, флавоноїди, леткі олії, тритерпеноїди, дитерпеноїдні глікозиди, монотерпеноїди, полісахариди, стероїди та низькомолекулярні кислоти. У експерименті на щурах при пероральному введенні показано доза залежне полегшення проявів артриту і набряку лап, з чого продовжують дослідження в профілактиці і терапії ревматоїдного артриту [112].

Протизапальну дію із антиліпооксигеназним механізмом дії екстрактів оману високого зазначають також Yang L, Wang X, Hou A (2021) [113].

Дослідження екстракту *Agrimonia eupatoria* L. (парило звичайного) збагаченого поліфенолами, виявили антиоксидантний потенціал та активність нейтралізації реактивних частинок, що утворюються під час запалення, встановлено зв'язок між такою активністю і фенольним складом екстракту *Agrimonia eupatoria* L. Автори доводять механізм його протизапальної активності [114].

Деревій звичайний (*Achillea millefolium* L.) містить значну кількість флавоноїдів, що пояснює його антиоксидантну та протизапальну дію [115]. Слід зазначити, що протизапальна активність екстракту деревію, за даними літератури, базується на інгибуванні ліпооксигенази та на інгибуванні еластази нейтрофілів та зменшує експресію каспази-3 [116].

Основні БАР екстракту ромашки (*Matricaria recutita* L.) флавоноїди, апігенін, кверцетин, патулетін, лютеолін та їх глюкозиди, також характеризуються протизапальною дією, із характерним для лікарської рослинної сировини переважним антиліпооксигеназним механізмом дії [117].

Потужну протизапальну активність встановлено для тараксастерола, виділеного із *Taraxacum officinale* (Кульбаба лікарська) [118].

Обов'язковим фрагментом при доклінічному дослідженні нових лікарських препаратів є вивчення гострої токсичності. Було встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення засобу Панкрео-Плант у дозі 5000 мг/кг та у дозі 10000 мг/кг, щурам обох статей, не викликає патологічних змін у органах та системах тварин та їх загибелі. Вищезазначене дозволяє

віднести рослинний засіб Панкрео-Плант за класифікацією токсичності до V класу «Практично нетоксичні речовини».

У зв'язку із тим, що метою експериментального дослідження, було встановити наявність гепатотропної дії у досліджуваного засобу, необхідно було спланувати експерименти так, щоб охопити, як найбільшу кількість етіопатогенетичних чинників ураження печінки (рис. 6.1).

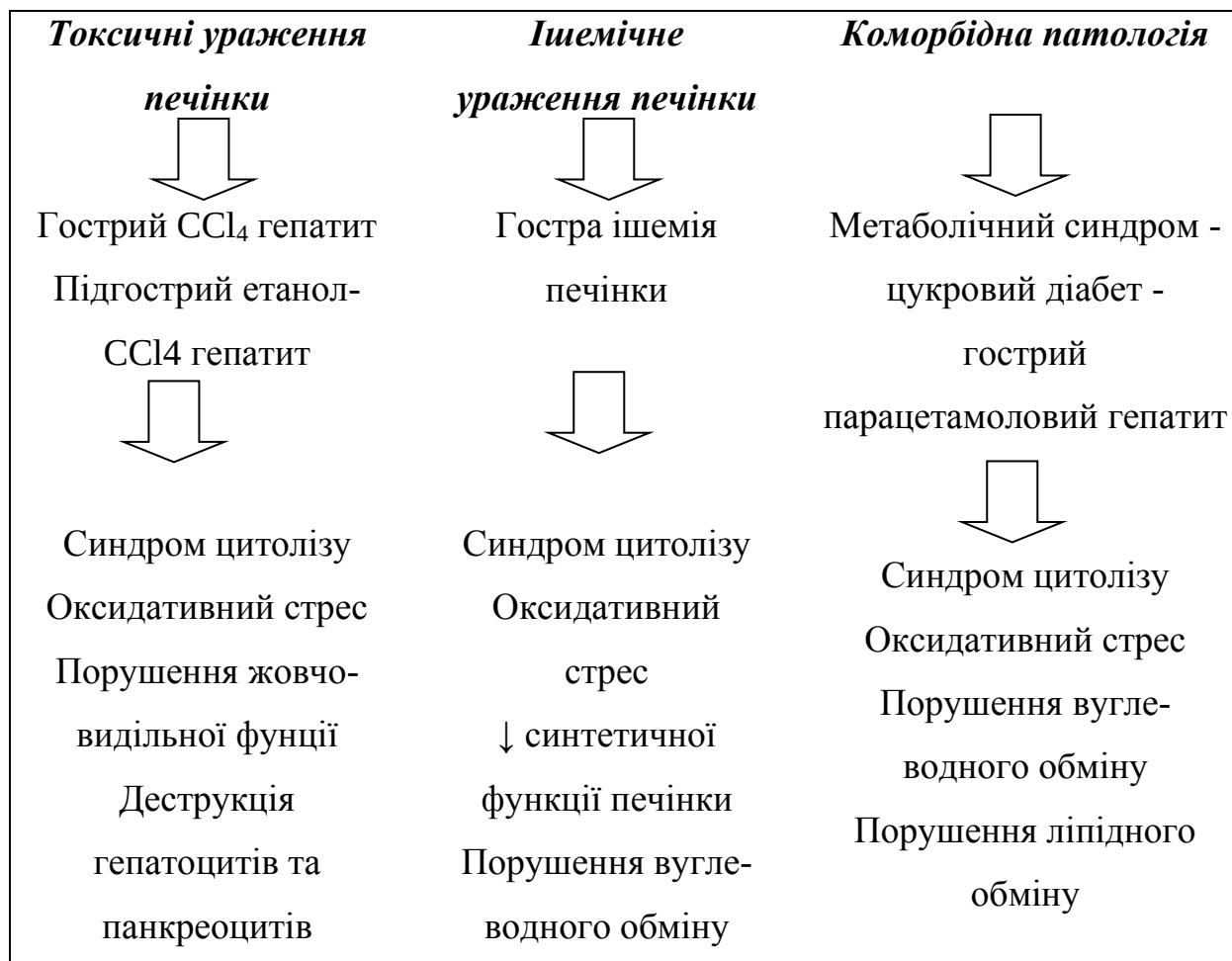


Рис. 6.1 Етіопатогенетичні чинники основних захворювань печінки

Відомо, що токсичні ураження печінки займають чільне місце у загальній структурі захворювань печінки [119-121], тому саме з вивчення впливу на експериментальні токсичні ураження печінки і було доцільно розпочати вивчення специфічної активності засобу Панкрео-Плант.

Уведення тваринам групи контрольної патології класичного гепатотоксину тетрахлорметану характеризується розвитком гострого

токсичного гепатиту із масштабним оксидативним стресом, деструкцію мембран гепатоцитів та цитолітичним синдромом, а також порушення функціональної активності печінки, із значним зниженням процесів секреції жовчі та жовчовиділення.

Введення засобу Панкрео-Планту у дозі 72 мг/кг дозволило не лише значно нормалізувати показник коефіцієнту маси печінки, вірогідно зменшити активність маркерного ферменту цитолізу гепатоцитів (АлАТ), але і збільшити у 2,4 рази ($p < 0,001$) об'єм жовчі та у 2,3 рази ($p < 0,001$) швидкість секреції жовчі відносно групи контрольної патології.

Слід зазначити, що за вищенаведеними показниками засіб Панкрео-Плант продемонстрував тенденцію більш ефективного впливу у порівняння із референс-препаратом силімарином, а за здатністю знижувати цитолітичний синдром вірогідно ($p < 0,001$) перевищував останній.

Значні переваги встановлено для Панкрео-Планту над силімарином за антиоксидантним ефектом. Комбінований фітозасіб Панкрео-Плант із статистично значущою різницею ($p < 0,05$), відносно силімарину, знижував некеровані процеси окиснення індуковані тетрахлорметаном, що верифіковане за вмістом ТБК-реактивів та ДК, а також Панкрео-Плант ефективно відновлював роботу ендогенної антиокисної системи, причому як її ферментативної ланки (активність каталази) так і неферментативної ланки активність (ВГ).

Захворювання печінки, пов'язане з вживанням алкоголю є найчастішою причиною прогресуючої хронічної хвороби печінки у всьому світі. Надмірне і тривале вживання алкоголю призводить до алкогольної хвороби печінки, яка варіюється від ранніх форм, таких як алкогольна жирова печінка і алкогольний стеатогепатит, через прогресуючий фіброз до цирозу і розвитку гепатоцелюлярного раку. Крім того, у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки та тривалим вживанням алкоголю може розвинутиися алкогольний гепатит, який характеризується швидким прогресуванням печінкової недостатності та має високі показники передчасної смертності. На прогресування

алкогольної хвороби печінки до більш важких форм впливають епігенетичні та генетичні чинники, наприклад поліморфізм мітохондріальної альдегіддегідрогенази. Також, як один із значних предикторів розвитку та прогресування алкогольної хвороби печінки є поєднання впливу етанолу та токсинів [122-127].

Вищезазначене, обумовила доцільність дослідження гепатопротекторної дії засобу Панкрео-Плант за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту, який у тварин групи контрольної патології характеризується гепатомегалією, потужним синдромом цитолізу та некерованими процесами ПОЛ.

Досліджуваний засіб Панкрео-Плант чинив вірогідний захисний вплив на печінку, що встановлено за значним зменшенням ваги печінки, відносно тварин групи контрольної патології. Введення тваринам препарату порівняння силімарину не дозволило отримати статистично значущу різницю із тваринами групи контрольної патології. Зниження цитолітичного синдрому було на одному рівні, за показниками АлАТ та АсАТ, при введенні Панкрео-Планту та силімарину тваринам із експериментальним етанол-тетрахлорметановим гепатитом.

У групи нелікованих тварин зареєстровано зсув балансу ПОЛ-АОС у бік потужної активації процесів окиснення. Антиоксидантна дія комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант, із зниженням процесів ПОЛ (зниження ТБК-реактивності) та відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення ВГ) вірогідно перевищувала ефективність препарату порівняння силімарину.

У зв'язку із тим що, комбінований фітозасіб Панкрео-Плант, потенційно має протекторну дію на печінку та підшлункову залозу, саме ці два органи були детально вивчені при проведенні гістологічного дослідження.

Встановлено, що у препаратах печінки тварин групи контрольної патології, частина гепатоцитів знаходиться у стані некрозу із повною дезорганізацією балкової структури. Аналіз вакуольної дистрофії гепатоцитів виявив поєднану гідропічну (балонну) та жирову дистрофію – у клітинах

простежені як нерівні обриси, заповнені рідиною, так і чітко круглоокреслені вакуолі. Не менш значні деструктивні явища зареєстровано і для клітин підшлункової залози із появою різних за розміром осередків порушення ацинарного рисунку екзокринної паренхіми і дисоціації ацинарних клітин із формуванням запальної периваскулярної реакції. Тобто введення етанолу та тетрахлорметану викликало не лише очікувану патологію печінки, але і значні деструктивні зміни підшлункової залози.

Профілактично-лікувальне введення засобу Панкрео-Плант на тлі підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту значно зменшувало ознаки некрозу гепатоцитів, причому вірогідно перевищувало ефективність препарату порівняння силімарину (критерій Манна-Уїтні). Достовірні переваги досліджуваного засобу перед силімарином встановлено при вивченні препаратів підшлункової залози. Панкрео-Плант відновлював напівкількісний показник β -клітини підшлункової залози до рівня фізіологічної норми, на відміну від силімарину, за умов впливу якого, цей показник залишається без статистично значущих змін із групою контрольної патології.

Аналізуючи отримані результати, можна підсумувати, що за умов відтворення гострого тетрахлорметанового гепатиту та підгострого етанол-тетрахлорметанового ураження засіб Панкрео-Плант чинить потужну антиоксидантну дію, що перевищує активність препарату порівняння, вірогідно знижує синдром цитолізу, відновлює жовчосекреторну та жовчовидільну функцію печінки. На відміну від силімарину, засіб Панкрео-Плант, не лише зменшує деструкцію гепатоцитів, попереджає розвиток стеатозу печінки, але і нормалізує стан та співвідношення панкреоцитів, що підтверджено гістологічними дослідженнями. Отримані результати можна пояснити комплексним складом Панкрео-Планту, який дозволяє чинити полімодальну фармакологічну активність.

Для кожного із компонентів засобу Панкрео-Плант характерна антиоксидантна дія.

Екстракт кореня лопуха великого *Arctii lappa* за результатами дослідження Skowrońska W. та співавт. (2021) [111] є потужним скавенджером вільних радикалів, в першу чергу методом 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ), і на відміну екстрактів із надземної частини, для яких показник поглинання вільних радикалів становить $29,65 \pm 4,03$ мкг·мл⁻¹, для екстракту коренів лопуха великого цей показник досягає $51,17 \pm 13,33$ мкг·мл⁻¹, а для препарату порівняння аскорбінової кислоти $3,52 \pm 0,26$ мкг·мл⁻¹. Подібні дані із потужної антирадикальної активності екстракту коренів лопуха великого за механізмом скавенджінга отримано для супероксид аніона та гідроген пероксиду. Антиоксидантна дія екстракту лопуха зазначена також і в роботах інших дослідників [128, 129].

Екстракт *Inula heleni*, як зазначено у сучасних наукових публікаціях [130, 131], чинить виражену антиоксидантні дію за рахунок відновлення активності ендогенної АОС та має протизапальну дію.

Потужною антиоксидантною дією характеризується екстракт *Agrimonia eupatori* [132, 133], фенольні сполуки, флавоноїди, дубильні речовини і проантоціанідини якого чинять антирадикальну дію (поглинання до 97 % вільних радикалів за методом ДФПГ).

У механізм антиоксидантної дії екстракту *Matricaria chamomilla*, вперш за все ефект скавенджінгу вільних радикалів та нормалізація роботи антиоксидантної системи [134-137].

Виражену антиоксидантну активність БАР екстракту *Achillea millefolium* зазначають Salehi B. із співавт. (2020) [138]. Автори декларують, що потужний антиоксидантний ефект екстракту деревію, не залежить від етіопатогенезу патології і однаково ефективний за умов розсіяного склерозу, синдрому подразненого кишечника, виразкового коліту, епізіотомічних ран, первинної дисменореї, запально-ерозивних уражень слизової оболонки порожнини рота тощо.

Фенольні сполуки, ефірні олії та сесквітерпенові лактони екстракту коренів кульбаби лікарської також чинять позитивний вплив на нормалізацію

показників балансу ПОЛ-АОС, як зазначено у публікації Garcia-Oliveira P. із співавт. (2021) [139].

Для екстракту *Galega officinalis* також доведено потужну антирадикальну дію, здатність відновлювати ендогенну антиокисну систему організму [140,141].

Підсумовуючи, вищезазначене, за даними доступних наукових публікацій, кожен із компонентів засобу Панкрео-Плант (екстракти коренів лопуха великого; коренів оману високого, трави парило звичайного, деревію звичайного, квіток ромашки аптечної, коренів кульбаби лікарської, трави козлятника лікарського) має доведену антиоксидантну активність із встановленим механізмом дії, саме ця синергічна адитивна дія, і дозволяє отримувати потужний антиоксидантний ефект, який статистично значуще перевищує вплив на баланс ПОЛ-АОС препарату порівняння силімарину.

Наявність потужної антиоксидантної дії досліджуваного засобу, призводить до цитопротекторної дії та відповідно значного зниження масштабного цитолітичного синдрому, що і було доведено у експериментальних дослідженнях. Крім того, кожен із компонентів комбінованого засобу має особливі види фармакологічної активності, що дозволяє нормалізувати роботу, як печінки так і підшлункової залози за умов впливу токсичних агентів.

Для коренів екстракту лопуха характерна також протизапальна дія, яка відбувається за рахунок інгібування синтази оксиду азоту (iNOS) та за допомогою модуляції деяких цитокінів [110].

Також повідомлялося про здатність біоактивних сполук *Arctium lappa* поліпшувати гомеостаз глюкози та знижувати резистентність клітин до інсуліну [142].

У публікації Singh M. (2018) [143] встановлено захисний вплив екстракту *Agrimonia eupatoria* на клітини печінки за умов алкогольної інтоксикації, із зменшенням окисного стресу, запалення, зменшенням дегенерації жиру та некрозу у гепатоцитах.

Деякі із авторів, вважають що провідною сполукою *Agrimonia eupatoria*, яка чинить саме гепатопротекторну дію, є димерний елаготанін із відносно високою молекулярною масою – агрімоніїн, для якого встановлена здатність нормалізувати функціональний стан та структуру гепатоцитів за умов стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки [144].

Доведений позитивний вплив на печінку при її ураженнях різного генезу має екстракт коріння кульбаби лікарської. Біологічно активні речовини *Taraxacum officinale* не лише знижують оксидативний стрес та відновлюють активність ендогенної АОС, але й нормалізують активність печінкових ферментів, відновлюють жовчовидільну та білоксинтезувальну функцію. Позитивний вплив на гепатоцити підтверджено гістологічними дослідженнями [145-147]

Екстракт *Galega officinalis* за умов діабету сприяє відновленню пулу кісткового мозку нейтрофілів та зменшенню кількості лімфобластів та спричиняє гальмування процесу апоптозу лімфоцитів. Тобто має виражену іммунокорегуючу дію в умовах цукрового діабету [148].

Ще одним проблемним питанням, є адекватна терапія ішемічного ураження печінки [149], що може бути діагностовано як гіпоксичний гепатит, ішемічний гепатит або шок печінки.

Гіпоксичний гепатит за даними сучасних публікацій [150], може співіснувати із серцевою недостатністю та прогресувати як застійна гепатопатія, а за визначенням Benincasa G. (2021) – «циротична кардіоміопатія». Також даний вид гепатиту сьогодні, визнано, як найбільш часту причину гострого пошкодження печінки у реанімаційних хворих, з поширеністю до 10 %. Особливої гостроти проблема набула за період пандемії COVID-19, через те, що вірус SARS-CoV-2, як було встановлено індукує більш важкий перебіг, прогресування та ускладнення захворювань печінки із більш виразним цитолітичним синдромом, порушенням печінкового кровообігу, із ішемічними проявами та ураженням гепатоцитів [151-154].

Гіпоксичне пошкодження печінки визначається як масивне, але тимчасове збільшення рівня сироваткових трансаміназ через дисбаланс між постачанням печінки та киснем за відсутності інших гострих причин пошкодження печінки. Зазвичай це трапляється у людей похилого віку з правобічною застійною серцевою недостатністю та низьким серцевим викидом. До факторів, що провокують, відносяться аритмії або набряк легенів. Симптомами є слабкість, задишка та біль у правому верхньому квадранті. Рідше гіпоксичний гепатит спостерігається у пацієнтів з важкою гіпоксемією або септичним шоком [155]. Пацієнти з ознаками гострої печінкової гіпоксії / ішемії мають значно більший ризик смертності. Рівень госпітальної летальності від гіпоксичного гепатиту становить 61,5 %, при цьому перелік лікарських препаратів для оптимальної фармакокорекції цієї патології є недостатнім [156].

Порушення печінкового кровообігу із ішемічними проявами та ураженням гепатоцитів, як зазначають деякі автори, зареєстровано і для хворих на COVID-19 [157-160].

Враховуючи вищезазначене, наступним етапом, стало вивчення впливу комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант за умов експериментальної гострої ішемії печінки.

Як було наведено, у розділі 5, гостра ішемія печінки у тварин групи контрольної патології характеризується дуже високим показником летальності (50 %), а тварини що вижили, мали потужний цитолітичний синдром, холестаз, значний оксидативний стрес, а також зниження функціональної активності печінки, що верифіковано за зниженням білоксинтетичної функції, порушеннями вуглеводного обміну.

Введення тваринам комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант не лише дозволило максимально знизити відсоток летальності у групі (12,5 %) у два рази краще ніж даний показник у групі препарату порівняння силімарину (25 %), але і нормалізувати всі досліджувані показники.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, статистично значущі

переваги засобу Панкрео-Плант, над силімарином за здатністю відновлювати баланс ПОЛ-АОС, чинити антицитолітичну дію та нормалізувати деякі показники вуглеводного обміну.

Як, вже було вказано вище, комбінований склад Панкрео-Планту, що містить ЛРС із корінів лопуха великого, коренів оману високого, трави парило звичайного, трави деревію звичайного, квіток ромашки лікарської, коренів кульбаби лікарської та трави козлятника лікарського, де кожна ЛРС має доведену антиоксидантну дію і тому достовірно перевищує здатність монокомпонентного силімарину (розторопша плямиста) нормалізувати баланс ПОЛ-АОС.

Очевидним, є також той факт, що саме антиоксидантна дія, яка призводить до стабілізації клітинних мембран, у тому числі і гепатоцитів, є запорукою антицитолітичної дії, що також було доведено у експериментальному дослідженні і встановлено значні переваги засобу Панкрео-Плант над силімарином за зниженням активності маркерних ферментів цитолізу.

Переваги полімодальної фармакологічної дії Панкрео-Планту за умов гострої ішемії-реперфузії печінки можна пояснити комбінованим складом досліджуваного засобу.

Основні активні фармацевтичні інгредієнти *Arctium lappa*, які за даними Gao Q. та співавт. (2018) [110] є арктігенін та його глікозид, арктіїн, які, окрім потужної антиоксидантної та протизапальної дії, інгібують індуковану синтазу оксиду азоту (iNOS) за допомогою модуляції кількох цитокінів, відновлюють ендотеліальну функцію судин.

У дослідженні Wang Z. (2017) [161] доведено значну ефективність коренів оману за умов ішемічно-реперфузійного ураження печінки. Прозапальні цитокіни, які сприяють пошкодженню, вивільняються, коли клітина Купфера активується після індукування ішемії-реперфузії печінки. Корені оману містять флавонолові глікозиди, які за даними авторів проявили високу антирадикальну активність, сприяли відновленню клітинної

морфології гепатоцитів, нормалізували рівень цитокінів, знижували активність АсАТ, АлАТ, ЛФ лактатдегідрогенази. Після лікування екстрактом із коренів оману рівні IL-6 та TNF- α були знижені більш ніж на 25 %. Крім того, експресія білка p53, bax і bcl-2 була повернута до майже нормального рівня. Доведено, що екстракт із коренів оману, можна вважати ефективним гепатопротектором за умов ішемії-реперфузії печінки.

Здатність відновлювати гепатоцити, за умов гострого їх ушкодження встановлено для екстракту *Matricaria chamomilla* у дослідженні Shebbo S. Та співавт. (2020) [162]. Автори довели значну гепатопротекторну та протизапальну дію флавоноїдів ромашки.

Похідні азулену, включаючи гвайазулен або хамазулен, які є діючими речовинами *Matricaria chamomilla* та *Achillea millefolium*, за даними Bakun P. та співавт. (2021) [163] мають протизапальну дію, сприяють нормалізації вуглеводного обміну.

На сьогодні, біохімічні механізми відновлення гепатоцитів під впливом діючих речовин *Achillea millefolium* достовірно не з'ясовано, але з'являються, досить революційні емпіричні дослідження. Так, у дослідженні Векс М. та співавт. (2021) [164] було проведено рандомізоване проспективне пілотне дослідження, до якого увійшли пацієнти з онкологічними захворюваннями печінки, що мали метастазами в мозок або кістки. Групі пацієнтів до стандартної терапії додали зовнішнє застосування компресів з екстрактом деревію один раз на добу під час променевої терапії. Автори зазначають, що застосування екстракту деревію позитивно впливало на психологічний дистрес, якість життя та якісний аналіз за допомогою візуально-аналогових шкал.

Також є дані, що біологічно активні речовини *Galega officinalis* здатні відновлювати судинний кровообіг та нормалізувати мікроциркуляцію у ішемізованих органах [165].

Особливо проблемним питанням сучасної медицини є лікування захворювань печінки у коморбідних пацієнтів. Дуже часто патологію печінки

мають хворі на цукровий діабет та метаболічний синдром [166-169].

Оптимізація терапії коморбідного пацієнта, який має 2-4 хронічних захворювання, є однією із найбільш важких проблем у сучасній медицині та фармації [170].

З одного боку кожне із діагностованих захворювань потребує призначення 3-5 лікарських засобів із специфічною активністю, тобто це 12-18 препаратів щоденно, з іншого боку призначення більше 5 лікарських засобів вважають поліпрагмазією, яка може ускладнювати будь-яку терапію появою побічних ефектів [171,172]. Так, наприклад, терапія одного лише метаболічного синдрому може потребувати призначення 3-7 лікарських препаратів [173,174], дія яких буде в першу чергу спрямована на нормалізацію ліпідного та вуглеводного обміну.

Питання адекватної терапії зазначеної когорти хворих ускладняється такими чинниками, як коморбідність – захворювання гепатобіліарної системи досить часто є вторинними і розвиваються на фоні гострих чи хронічних захворювань травної системи, в першу чергу, підшлункової залози. Застосування лікарських препаратів, часто необґрунтовано та недоцільно, явища поліпрагмазії призводять до значних уражень печінки лікарськими засобами [175,176].

Ефективним шляхом уникнення поліпрагмазії при лікуванні коморбідного пацієнта та відповідно попередження розвитку небажаних реакцій від ліків є розробка та впровадження лікарських препаратів із полімодальною фармакологічною дією, коли один лікарський препарат зможе ефективно впливати на щонайменше дві патології.

Вищезазначене стало обґрунтуванням для вивчення фармакологічної ефективності засобу Панкрео-Плант за умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит».

Розвиток метаболічного синдрому у тріаді патологій «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит» характеризувався

прогресуючим збільшенням маси тіла у нелікованих тварин.

Введення засобу Панкрео-Плант на тлі постійного фруктозного навантаження сприяло достовірному набору маси тіла у межах фізіологічної норми та статистично значуще перевищувало ефективність препарату порівняння силімарину.

Ураження печінки завищеними дозами парацетамолу, викликало очікуваний масштабний оксидативний стрес, синдром цитолізу та холестазу.

Введення тваринам комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант, як і у попередніх дослідженнях, більш ефективно, ніж препарату порівняння силімарин відновлювало баланс ПОЛ-АОС, знижувало активність ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ.

Важливим фрагментом формування коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит» є розвиток цукрового діабету другого типу, який верифікували за підвищенням вмісту ендогенної глюкози у крові, а також за вірогідним підвищеннями HbA1c та триацилгліцерину. Збільшення відсоткового вмісту продуктів Амадорі, як відомо призводить спочатку до розвитку оборотних, а з часом до необоротних мікро- і макросудинних ускладнень.

Рівень HbA1c є надійною інтегрованою мірою середньої концентрації глюкози, при якій проходить життя еритроцита. За визначенням Міжнародної федерації з клінічної хімії (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine/IFCC) саме підвищення HbA1c є найбільш стійким і незворотнім критерієм, що характеризує наявність метаболічного синдрому та цукрового діабету.

На відміну від препарату порівняння силімарину, який за рахунок антиоксидантної дії чинив антицитолітичну дію та нормалізував інтегральний показник ураження печінки – коефіцієнт маси печінки, дія засобу Панкрео-Плант була полімодальною та була спрямована на нормалізацію усіх показників, що характеризували відтворення коморбідного стану, а саме: нормалізація динаміки набору маси тіла, ваговий коефіцієнт печінки,

зниження синдрому холестазу (за зменшенням активності лужної фосфатази) та синдрому цитолізу, відновлення балансу ПОЛ-АОС, корекція метаболічного синдрому антидіабетична дія (рівень глюкози; HbA1c (г/л); HbA1c (%); триацилгліцеринів).

Слід відзначити, що позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін засіб Панкрео-Плант, чинить за рахунок комбінованого складу.

Із літературних даних відомо, що *Arctium lappa* має доведену гіпоглікемічну дію і використовується для лікування цукрового діабету в традиційній медицині. Антидіабетична та гіполіпідемічна активність лопуха доведена у доклінічних дослідженнях на моделі нікотинамід-стрептозотоциновий цукровий діабет типу 2 [177,178] де введення екстракту лопуха значно знижувало рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької щільності, глюкози та лужної фосфатази у мишей з цукровим діабетом ($p < 0,05$).

Порозуміння у механізми антидіабетичної дії *Arctium lappa* внесло дослідження Chen M. (2020) [179] у якому доведено, що полісахариди лопуха чинять регуляторний вплив на метаболізм ліпідів у щурів з цукровим діабетом 2 типу. Саме полісахариди лопуха ефективно знижують синтез тригліцеридів і холестерину, а також знижують ризик атеросклерозу у діабетичних щурів. Гістопатологічне спостереження показало, що полісахариди лопуха також ефективно регулюють ліпідний обмін у печінці діабетичних щурів та пригнічують процес фіброзу печінки. Імуногістохімія та Вестерн-блот-аналіз показали, що полісахариди лопуха регулюють експресію білка-1, що зв'язує стерол-регулятор (SREBP-1) і стеарoil-KoA-десатурази 1 (SCD-1) у печінці діабетичних щурів. Основним полісахаридом лопуха вчені, вважають полісахарид RF30, що містить галактуранову кислоту, галактозу, арабінозу, рамнозу, глюкозу та манозу у співвідношенні 7:4:2:1:2:1 і має молекулярну масу 91000 г/моль. Аналіз метилювання та ЯМР-спектроскопія показали, що RF30 в основному складається з рамногалактуронану типу I, розгалуженого бічними ланцюгами арабіногалактанів I та II типів, та арабінану [180,181].

За даними Mogo T.M (2021) [182] гіполіпідемічна та антидіабетична активність коренів лопуха пов'язана із наявністю таких сполук, як 1,5-Dicaffeoylquinic acid; 1-Kestose; 1-Nystose; 5-O-Caffeoylquinic acid; а також кофеїнової кислоти та похідних олігофруктози.

Нон В. та співавт. довели, що екстракт коренів лопуха знижує масу тіла та рівень холестерину у щурів з метаболічним синдромом та цукровим діабетом, можливо, шляхом модуляції диференціальної експресії генів [183].

Також є дані про здатність поліфенолів у коріння лопуха нормалізувати роботу імунної системи та чинити значну протективну дію на клітини при етанольних інтоксикаціях різного ступеню та при впливі інших токсичних агентів [184-186]. Тобто можна стверджувати про значну антитоксичну дію коренів лопуха.

Корені оману високого (*Inula helenium*) містить амінокислотно-сесквітерпенову сполуку, ізогелепролін та сесквітерпенові лактони (димери та тримери, наприклад, алантолактону та ізоалантолактону), флавоноїди, лігніни хлорогенову та кофеїнову кислоту. БАР коріння *Inula helenium* чинить потужну антиоксидантну, антиканцерогенну, протизапальну та імуномодулюючу дію [187-192].

Є дані у публікаціях Yang L. (2021) та Wu R.F. (2021) [193,194], що виділені із коренів оману 1,10-секвітерпеновий димер неолінуліцину А, 1,10-секвітерпен неолінуліцину В разом з дев'ятьма відомими сесквітерпенами є не лише потужними протизапальними речовинами, але і здатні нормалізувати вуглеводний обмін. У той час як, за даними Mohti H. (2020) та Silinsin M. (2018), антиоксидантна та антимікробна дія більше притаманна флавоноїдам та іншим фенолам оману [195,196].

Щодо антидіабетичної активності коренів оману, у дослідженні Zhao C. (2018) [197] доведено, що потужна антидіабетична дію, що виявляється у протективному впливі на бета-клітини підшлункової залози у тварин із алоксановим або стрептозотоциновим цукровим діабетом має полісахарид (IJP-B-1) із молекулярною масою $3,7 \times 10^4 \text{Da}$. IJP-B-1 складається із рамнози,

арабінози, ксилози, манози, глюкози, галактози та галактокуронової кислоти. Основною структурою його остова була (1→3, 6)-зв'язана галактоза та інші розгалужені залишки. ІІР-В-1 може захищати клітини підшлункової залози від ураження ксенобіотиків, а також поглинати радикали ОН та О₂, щоб зменшити реактивне утворення кисню в клітинах острівців *in vitro*.

Позитивний вплив БАР коренів *Inula helenium*, а саме ізоалантолактону, наведено у дослідженні Zhang С. (2021) [198]. Ізоалантолактон коренів оману пригнічує проліферацію раку підшлункової залози та індукує апоптоз на клітинних моделях та моделях *in vivo*. Дослідження сигнального шляху показують, що сигнальна вісь EGF-PI3K-Skp2-Akt і стандартний шлях розвитку раку підшлункової залози можуть бути інгібовано введенням ізоалантолактону коренів оману.

Не менш значну антидіабетичну дію із нормалізацією вуглеводного та ліпідного обміну, антиоксидантною активністю виявляє екстракт трави парило звичайного (*Agrimonia eupatoria*). Автори зазначають, що провідними сполуками у реалізації фармакологічного впливу, в першу чергу антиоксидантної та гіпоглікемічної активності є поліфеноли, в першу чергу, флавоноїди трави парило [199-201].

Екстракт трави парило [202] також підвищує чутливість клітин до інсуліну, що підтверджує його антидіабетичну активність.

Відомо із літературних джерел, що три похідні флороглюцинолу, а саме агрипінол А, В та С, що були виділені із парило виявляють потужну цитотоксичну активність щодо клітин раку НСТ-116, MDA-MB-231 і РС-3, на рівні із фторурацилом [203].

Що стосується *Achillea millefolium*, то поряд із антиоксидантною, цитопротекторною дією у сучасних публікаціях доведена його здатність нормалізувати вуглеводний та ліпідний обмін, активність ферментів печінки (АлАТ, лужна фосфатаза) за умов експериментального стрептозотоцинового діабету. Автори зазначають, що фармакологічний вплив екстракту *Achillea millefolium* перевищував ефективність препарату порівняння метформіну

[204,205].

Відомо, що метформін – це природна сполука, отримана з рослини *Galega officinalis*. Наприкінці XIX ст. було встановлено, що *G. officinalis* містить велику кількість гуанідину – сполуки із потужною гіпоглікумічною дією, на основі якої і було створено метформін, перший протидіабетичний препарат для лікування цукрового діабету 2 типу. Одним з його основних протидіабетичних ефектів є зниження вивільнення печінкою глюкози [206, 207]. Враховуючи вищенаведене антидіабетична активність *Galega officinalis*, що входить до складу засобу Панкрео-Плант, не потребує розширеного пошуку доказів її позитивного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін.

Резюмуючи, отримані дані, можна зробити висновки, що комбінований фітозасіб Панкрео-Плант чинить полімодальну фармакологічну дію, основні аспекти якої наведено у табл. 6.2.

Аналіз таблиці 6.2, демонструє, що засіб Панкрео-Плант за рахунок комбінованого складу не лише позитивно впливає на основні показники при захворюваннях печінки різного генезу, але і ефективний за умов коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит». Одночасний позитивний вплив на нормалізацію вуглеводного та ліпідного обміну із гепатопротекторною дією може бути підґрунтям для подальшого дослідження засобу та рекомендації коморбідним пацієнтам.

Синергічна адитивна дія компонентів засобу Панкрео-Плант особливо виразно проявляється у зменшенні оксидативного стресу та синдрому цитолізу, характерних для захворювань печінки.

Слід відзначити значні переваги засобу Панкрео-Плант над препаратом порівняння силімарином як за вираженістю ефектів (антиоксидантний, антицитолітичний), так і за полімодальністю, здатністю нормалізувати ліпідний та вуглеводний обмін, знижувати резистентність до інсуліну.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження з пошуку ефективної дози, вивчення специфічної гепатопротекторної активності на чотирьох модельних патологіях, одна із яких відтворює коморбідний стан,

поряд із встановленою відсутністю токсичної дії, дозволяє вважати комбінований фітозасіб Панкрео-Плант перспективним лікарським засобом для терапії захворювань печінки різної етіології та рекомендувати для проведення поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою впровадження його у клінічну практику як лікарського засобу з гепатопротекторною дією.

Таблиця 6.2

Фармакологічна активність комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант

Фармакологічна дія	засіб Панкрео-Плант						
	<i>Arctia lappa</i>	<i>Inula helenium</i>	<i>Agrimonia eupatoria</i>	<i>Achillea millefolium</i>	<i>Matricaria chamomilla</i>	<i>Taraxacum officinale</i>	<i>Galega officinalis</i>
Антиоксидантна	+	+	+	+	+	+	+
Антицитолітична	+	+	+	+	+	+	+
Протизапальна (антиліпооксидазна)	+	+	+	+	+	+	+
Гепатопротекторна		+	+	+	+	+	
Нормалізація вуглеводного обміну	+	+	+	+			+
Зниження резистент- ності до інсуліну	+	+					+
Нормалізація ліпідного обміну	+			+			+
Нормалізація жовчоутворення / жовчовиділення						+	
Антитоксична	+		+		+		
Імунокоригуюча		+					+

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, що полягає в оптимізації лікування захворювань печінки різного генезу, включаючи коморбідний стан «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит».

1. За результатами скринінгових досліджень, встановлено оптимальну дозу засобу Панкрео-Плант за протизапальною дією та підтверджено її за умов дії іншого флогогену. За умов відтворення карагенінового запалення Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг чинить виражену протизапальну дію, що підтверджено за умов зимозанового набряку, де протизапальна дія Панкрео-Планту у перші 0,5 та 1 годину експерименту перевищує ефективність кверцетину (5 мг/кг) ($p < 0,05$) та натрію диклофенаку ($p < 0,05$).

2. За умов внутрішлункового введення 10000 мг/кг Панкрео-Планту (максимальна доза, яку можна було ввести), всі тварини залишались живими, токсичної дії на органи та системи не зафіксовано, що дозволяє віднести досліджуваний засіб до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

3. За умов гострого тетрахлорметанового гепатиту встановлено потужну гепатопротекторну дію засобу Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг. За впливом на показники ПОЛ-АОС досліджуваний засіб знижував вміст ДК у 2,2 рази ($p < 0,01$) і ТБК-реактивів у 1,8 рази ($p < 0,01$) у печінці відносно групи контрольної патології на відміну від силімарину, який знижував відповідні процеси пероксидації зі значно меншою ефективністю: ДК – у 1,5 рази ($p < 0,05$), ТБК-реактивів у 1,5 рази ($p < 0,05$).

4. Засіб Панкрео-Плант за умов експериментального підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту у щурів на рівні препарату порівняння силімарину нормалізував інтегральні показники – вага печінки, активність ферментів цитолізу АлАт та АсАТ. Панкрео-Плант вірогідно

перевищував препарат порівняння силімарин за здатністю нормалізувати процеси перекисного окиснення ліпідів та відновлювати роботу ендогенної антиоксидантної системи. Гістологічні дослідження підтвердили, що засіб Панкрео-Плант на 43 % знижував некроз гепатоцитів, на 28 %- жирову дистрофію, тоді, як для препарату порівняння ці показники становили 15 % та 23 %.

5. За умов гострої ішемії-реперфузії печінки засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг чинить виражену антиоксидантну дію, яка проявляється у зниженні у 2 рази ($p<0,05$) тіобарбітурової кислоти, у 1,4 рази ($p<0,05$) дієнових кон'югатів, нормалізації ферментативної та неферментативної ланки ендогенного антиоксидантного захисту (збільшення вмісту відновленого глутатіону, активності каталази). Також Панкрео-Плант має значну антицитолітичну дію, відновлює показники вуглеводного обміну та білоксинтетичну функцію печінки. Гепатопротекторна активність комбінованого рослинного засобу Панкрео-Плант перевищує активність препарату порівняння силімарину.

6. За умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром - цукровий діабет - гострий парацетамоловий гепатит» встановлено полімодальний фармакологічний вплив засобу Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг. Панкрео-Плант чинив значну гепатопротекторну дію при відстворенні парацетамолового гепатиту, що верифіковано за нормалізацією коефіцієнта маси печінки у 1,3 рази ($p<0,01$) відносно групи контрольної патології, зниженням активності АЛАТ у 1,8 рази ($p<0,01$), АсАТ у 1,9 рази ($p<0,01$), зниження активності лужної фосфатази у 1,8 рази ($p<0,01$). Антиоксидантна дія Панкрео-Планту доведена за статистично значущим зменшення продуктів ПОЛ: ТБК-реактивів на 48-60 % ($p<0,01$), відносно контрольної патології; відновленням ферментативної ланки АОС: збільшення активності каталази на 50 % ($p<0,01$), відносно контрольної патології; відновленням неферментативної ланки АОС: збільшення пулу ВГ на 62-85 % ($p<0,01$), відносно контрольної патології. Панкрео-Плант чинив потужний

нормалізуючий ефект на показники вуглеводного обміну і на відміну від препарату порівняння силімарину, нормалізував рівень глюкози (вміст глюкози зменшувався на 26 % ($p<0,01$) відносно контрольної патології), глікозильованого гемоглобіну (зменшувався рівень на 37 % ($p<0,01$), відносно контрольної патології) за умов розвитку експериментального цукрового діабету та метаболічного синдрому при лікарському ураженні печінки. Введення Панкрео-Планту сприяло вірогідному зменшенню триацилгліцеринів у сироватці крові на 24 % ($p<0,01$) відносно контрольної патології, що свідчить про нормалізацію процесів ліполізу. За умов коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – лікарський гепатит» ефективність Панкрео-Планту вірогідно перевищувала дію препарату порівняння силімарину.

7. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант, що містить корені лопуха великого, корені оману, траву парило звичайного, деревію звичайного, квітки ромашки лікарської, корені кульбаби лікарської, траву козлятника лікарського для оптимізації терапії захворювань печінки. Панкрео-Плант є перспективним препаратом для лікування токсичних уражень печінки, включаючи ураження лікарськими засобами, наслідки гострої ішемії та при коморбідних станах, особливо де є поєднання уражень печінки із порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, що потребує підтвердження у клінічних дослідженнях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Caraceni P., Vargas V., Solà E. Liverhope Consortium. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021. Vol. 74(3). P. 1660–1673.
2. Murag S., Ahmed A., Kim D. Recent epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2021. Vol. 15(2). P. 206–216.
3. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A. M. Allen et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 1726–1736.
4. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening / R. Lomonaco et al. *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44(2). P. 399–406.
5. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z. M. Younossi et al. *J. Hepatology*. 2019. Vol. 71. P. 793–801.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43 (1). P. 37–S47.
7. Budd J., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know? *Am. J. Med.* 2020. Vol. 133. P. 536–543.
8. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study / Y. J. Wong et al. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74(3). P. 567–577.
9. Tongji multidisciplinary team for treating COVID-19 (TTTC). Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19 / Z. Y. Ding et al. *J Hepatol.* 2021. Vol. 74(6). P. 1295–1302.
10. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study / D. Kim et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 19(7). P. 1469–1479.

11. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update / K. J. Gundermann et al. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016. Vol. 5(9). P. 105–117.
12. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies / V. T. Ivashkin et al. *Drugs Real World Outcomes*. 2021. Vol. 8(3). P. 369–382.
13. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules*. 2017. Vol. 22(2):191. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6155865/pdf/molecules-22-00191.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
14. Behavioral effects of long-term oral administration of aluminum ammonium sulfate in male and female C57BL/6J mice / H. Shoji *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018. Vol. 38(1). P. 18–36.
15. Alcoholic liver disease / H. K. Seitz et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4(1):16.
16. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update / S. K. Sarin et al. *Hepatol Int*. 2019. Vol. 13(4). P. 353–390.
17. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases / J. Cai et al. *Circ Res*. 2020. Vol. 126(5). P. 679–704.
18. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission / S. K. Sarin et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5(2). P. 167–228.
19. Міфи і правда про жирову хворобу печінки: коментує експерт. МОЗ України. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/mifi-i-pravda-pro-zhirovu-hvorobu-pechinki> (Дата звернення: 03.02.2023)
20. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review / A. P. Delli Bovi et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8:595371. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952971/pdf/fmed-08-595371.pdf>
(Date of access: 03.02.2023).

21. Moshage H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10(2):174. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911109/pdf/antioxidants-10-00174.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

22. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism via oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways / Z. Tao et al. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 77(10). P. 1987–2003.

23. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M. Masarone et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2018:9547613. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016172/pdf/OMCL2018-9547613.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

24. The crosstalk of miRNA and oxidative stress in the liver: from physiology to pathology and clinical implications / K. Eckhard et al. *Affiliations expand*. 2019. Vol. 20(21):5266. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862076/pdf/ijms-20-05266.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

25. Michael M. G., Brent R. S. Lipid peroxidation in cell death. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 482(3). P. 419–425.

26. COVID-19 and the liver / J. Dinesh. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 73(5). P. 1231–1240.

27. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis / W. Jian et al. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 26(19). P. 2286–2293.

28. Bin G., Ramon B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Reviews and perspective reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology*. 2011. Vol. 141(5). P. 1572–1585.

29. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://driz.com.ua>

30. Dajani, A. I., Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 8(21). P. 5235–5249.
31. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies / V. T. Ivashkin et al. *Affiliations expand*. 2021. Vol. 8(3). P. 369–382.
32. New silibinin glyco-conjugates: synthesis and evaluation of antioxidant properties / A. Zarrelli et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2014. Vol. 24. P. 5147–5149.
33. Milk thistle (*Silybum marianum*): a concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases / L. Abenavoli et al. *Affiliations expand*. 2018. Vol. 32(11). P. 2202–2213.
34. Highly bioavailable silibinin nanoparticles inhibit HCV infection / C. Liu et al. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 66(10). P. 1853–1861.
35. Silibinin improves TNF- α and M30 expression and histological parameters in rat kidneys after hepatic ischemia/reperfusion / G. Kyriakopoulos et al. *Affiliations expand*. 2018. Vol. 31(3). P. 201–209.
36. Silychristin derivatives conjugated with coniferylalcohols from silymarin and their pancreatic α -amylase inhibitory activity / E. Kato et al. *Nat Prod Res*. 2020. Vol. 34(6). P. 759–765.
37. Tsikas, D., Hanff E., Bollenbach A. S-Adenosyl-L-methionine towards hepatitis C virus expression: Need to consider S-Adenosyl-L-methionine's chemistry, physiology and pharmacokinetics. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 23(40). P. 7343–7346.
38. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату «Антраль» [Електронний ресурс]: Компендіум on-line URL: https://compendium.com.ua/info/146719/antral_-sup-sup-/ (дата звернення 03.02.2023). Назва з екрану.
39. The health effects of aluminum exposure / K. Klotz et al. *Dtsch Arztebl Int*. 2017. Vol. 114(39). P. 653–659.

40. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts / C. C. Willhite et al. *Crit Rev Toxicol*. 2014. Vol. 4. P. 1–80.
41. Zidorn C. Plant chemophenetics – a new term for plant chemosystematics/plant chemotaxonomy in the macro-molecular era. *Phytochemistry*. 2019. Vol. 163. P. 147–148.
42. Pant B. Application of plant cell and tissue culture for the production of phytochemicals in medicinal plants. *Adv Exp Med Biol*. 2014. Vol. 808. P. 25–39.
43. Metabolomics research of medicinal plants / L. X. Duan et al. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2016. Vol. 41(22). P. 4090–4095.
44. A composition of medicinal plants with an enhanced ability to suppress microsomal lipid peroxidation and a protective activity against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity / A. N. Aralbaeva et al. *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 96. P. 1283–1291.
45. Li F. S., Weng J. K. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*. 2017. Vol. 3:17109. URL: https://www.researchgate.net/publication/318812480_Demystifying_traditional_herbal_medicine_with_modern_approach (Date of access: 03.02.2023).
46. Herbal teas and their health benefits: a scoping review / F. S. Poswal et al. *Affiliations expand*. 2019. Vol. 74(3). P. 266–276.
47. Moro T. M. A., Clerici M. T. P. S. Burdock (*Arctium lappa* L.) roots as a source of inulin-type fructans and other bioactive compounds: Current knowledge and future perspectives for food and non-food applications. *Affiliations expand*. 2021. Vol. 141.:109889. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0963996920309145?token=C5D2DA260B11C695434BE0A152E39F59DEDC952ED2E87DF634411AE3EFEE946F3FFFB5E69CF9F3796C61D537FA7126&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230206182752> (Date of access: 03.02.2023).

48. Kwon K., Koong H., Kang K. Effect of burdock extracts upon inflammatory mediator production. *Affiliations expand.* 2016. Vol. 24(3). P. 459–469.
49. Comparison of nutritional and nutraceutical properties of burdock roots cultivated in fengxian and peixian of China / X. Zhang et al. // *Foods*. 2021. Vol. 10(9):2095. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8469698/pdf/foods-10-02095.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
50. Comparative analysis of caffeoylquinic acids and lignans in roots and seeds among various burdock (*Arctium lappa*) genotypes with high antioxidant activity / J. Liu et al. *J Agric Food Chem.* 2012. Vol. 60(16). P. 4067–4075.
51. Burdock fructooligosaccharide attenuates high glucose-induced apoptosis and oxidative stress injury in renal tubular epithelial cells / M. Ding et al. *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12.:784187 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695902/pdf/fphar-12-784187.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
52. Bioactive sesquiterpenes from *Inula helenium* / X. Zheng et al. *Bioorg Chem.* 2021. Vol. 114:105066.
53. Active ingredients of *Inula helenium* L. exhibits similar anti-cancer effects as isoalantolactone in pancreatic cancer cells / Y. Y. Yan et al. *Nat Prod Res.* 2020. Vol. 34(17). P. 2539–2544.
54. Er Nder A. Efficacy of methanol-water extract of *Inula helenium* root against oxidative DNA damage. *Affiliations expand.* 2021. Vol. 41(2). P. 293–300.
55. Tavares W. R., Seca A. M. L. *Inula* L. Secondary metabolites against oxidative stress-related. *Human Diseases.* 2019. Vol. 8(5):122. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/5/122> (Date of access: 03.02.2023).
56. The therapeutic effects of *Agrimonia eupatoria* L. / Z. Paluch et al. *Physiol Res.* 2020. Vol. 69(4). P. 555–571.
57. *Agrimonia eupatoria* L. (Agrimony) extract alters liver health in subjects with elevated alanine transaminase levels: a controlled, randomized, and double-blind trial / Y. M. Cho et al. *J Med Food.* 2018. Vol. 21(3). P. 282–288.

58. Agrimonia eupatoria L. and Cynara cardunculus L. water infusions: comparison of anti-diabetic activities / A. Kuczmánová et al. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2016. Vol. 21(5):564. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273028/pdf/molecules-21-00564.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
59. Antioxidant, anti-Inflammatory, and analgesic activities of Agrimonia eupatoria L. / T. N Santos et al. *Infusion*. 2017. Vol. 2017:8309894 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405390/pdf/ECAM2017-8309894.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
60. Imtiyaz Ali. S., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V. Pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological properties of Achillea millefolium L.: a review. *Phytother Res*. 2017. 31(8). P. 1140–1161.
61. Akram M. Minireview on Achillea millefolium Linn. *J Membr Biol.* – 2013. Vol. 246(9). P. 661–663.
62. Bio-effectiveness of the main flavonoids of Achillea millefolium in the pathophysiology of neurodegenerative disorders – a review / F. Ayoobi et al. *Iran J Basic Med Sci*. 2017. Vol. 20(6). P. 604–612.
63. Both Matricaria chamomilla and Metformin extract improved the function and histological structure of thyroid gland in polycystic ovary syndrome rats through antioxidant mechanism / A. A. Alahmadi et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10(1):88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022237/pdf/biomolecules-10-00088.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
64. Asadi Z., Ghazanfari T., Hatami H. Anti-inflammatory effects of Matricaria chamomilla extracts on BALB/c mice macrophages and lymphocytes. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020. Vol. 19(1). P. 63–73.
65. Hepatoprotective effect of Matricaria chamomilla aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice / S. Shebbo et al. *Heliyon*. 2020. Vol. 6(6):e04082. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265058/pdf/main.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

66. Taraxacum officinale Wigg. attenuates inflammatory responses in murine microglia through the Nrf2/HO-1 and NF-unknown node type: font B signaling pathways / L. Dong et al. *Am J Chin Med.* 2020. Vol. 48(2). P. 445–462.

67. The composition and vascular/antioxidant properties of Taraxacum officinale flower water syrup in a normal-fat diet using an obese rat model / M. Majewski et al. *J Ethnopharmacol.* 2021. Vol. 265:113393. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120332785?via%3Dihub> (Date of access: 03.02.2023).

68. Three novel triterpenoids from Taraxacum officinale Roots / T. Kikuchi et al. *Molecules.* 2016. Vol. 21(9):1121. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274398/pdf/molecules-21-01121.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

69. Bednarska K., Kuś P., Fecka I. Investigation of the phytochemical composition, antioxidant activity, and methylglyoxal trapping effect of Galega officinalis L. herb in vitro. *Molecules.* 2020. Vol. 25(24):5810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764533/pdf/molecules-25-05810.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

70. Medicinal plants Galega officinalis L. and Yacon leaves as potential sources of antidiabetic drugs / H. Hachkova et al. *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10(9):1362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466348/pdf/antioxidants-10-01362.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

71. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек./за ред. О.В. Стефанова. Київ: Авіцена. 2002. 527 с.

72. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату «Легалон (Legalon)» [Електронний ресурс]: Компендіум on-line URL: <https://compendium.com.ua/dec/343618/> (дата звернення 03.02.2023). Назва з екрану.

73. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [Електронний ресурс]: Законом України від 01.03.2012 р. № 249. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> (дата звернення 03.02.2023). Назва з екрану

74. Положення про комісію з біоетики НФаУ. [Електронний ресурс]: офіційний сайт НФаУ. Режим доступу: https://nni.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/pol-a2.8-03-198_polozhennja-pro-komisiju-z-pitan-bioetiki-nfau-red.01-2019.pdf (дата звернення 02.02.2023). Назва з екрану
75. Інструкція для медичного застосування Панкрео-Плант. [Електронний ресурс]: офіційний сайт ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків. Режим доступу: <https://zvezda.kharkov.ua/ru/catalog/pankreo-plant-kapsulyi.html> (дата звернення 03.02.2023). Назва з екрану
76. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. М.: Медицина, Ленингр. отд-ние. 1969. 424с.
77. Пирс Э. Гистохимия. М.: Иностран. Литература, 1962. 967с.
78. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии 1971. Л.: Медицина. 176 с.
79. Можейко Л. А., Соколов Н. К. Сравнительное изучение структурно-функциональных изменений панкреатических островков при экспериментальном сахарном диабете. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. №2. С. 89–92.
80. Цубанова Н. А., Штриголь С. Ю. Гепатопротекторная активность спироциклического производного оксиндола в условиях острой ишемии печени. *Научные ведомости БелГУ*. 2014. Вып. 25, № 4 (175). С. 196–200.
81. Shebeko S., Zupanets I., Shalamay A. Study of glucuamine spetific action under conditions of diabetic nephropathy in the experiment. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1(54). С. 25–30.
82. Клінічна біохімія / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін.; за ред. О. Я. Склярова; К.: Медицина, 2006. 432 с.
83. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / 2-е изд., перераб. и доп. Київ: МОРИОН, 2001. 408 с.
84. Téllez L., Rodríguez-Santiago E., Albillos A. Fontan-associated liver disease: a review. *Annals of Hepatology*. 2018. Vol. 17(2). P. 192–204.

85. Basile A. O., Yahi A., Tatonetti N. P. Artificial intelligence for drug toxicity and safety. *Trends Pharmacol Sci.* 2019. Vol. 40(9). P. 624–635.
86. Международная классификация болезней. 10-ый пересмотр. [Электронный ресурс]: Режим доступа: <https://mkb-10.com> (дата обращения 03.02.2023). Название с экрана.
87. Gómez-Lechó M. J., Tolosa L., Donato M. T. Metabolic activation and drug-induced liver injury: in vitro approaches for the safety risk assessment of new drugs. *J Appl Toxicol.* 2016. Vol. 36(6). P. 752–768.
88. Qinna N. A., Ghanim B. Y. Chemical induction of hepatic apoptosis in rodents. *J Appl Toxicol.* 2019. Vol. 39(2). P. 178–190.
89. Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases / X. Ma et al. *Cells.* 2020. Vol. 9(4):837. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226762/pdf/cells-09-00837.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
90. Ошмянская Н. Ю., Галинский А. А., Гайдар Ю. А. Особенности гибели и регенерации клеток поджелудочной железы на ранних этапах развития алкогольного хронического панкреатита. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина.* 2014. №5(2). С. 138–142.
91. Cotter, T. G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158(7). P. 1851–1864.
92. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions / A. Xanthopoulos et al. *JACC Heart Fail.* 2019. Vol. 7(2). P. 87–97.
93. Acute liver dysfunction after cardiac arrest / E. Iesu et al. *PLoS One.* 2018. Vol. 13(11):e0206655. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218055/pdf/pone.0206655.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
94. Acute liver failure study group. Heat stroke leading to acute liver injury & failure: A case series from the acute liver failure study group / B. C. Davis et al. *Liver Int.* 2017. Vol. 37(4). P. 509–513.
95. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2017 / S. G. Sepanlou et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5. P. 245–266.

96. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5:16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063528/pdf/tgh-05-2019.09.08.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

97. Moon A. M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 18. P. 2650–2666.

98. Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clinical liver disease a multimedia review journal*. 2021. Vol. 17(6). P. 365–370.

99. APASL COVID task force, APASL COVID liver injury spectrum study (APCOLIS Study-NCT 04345640). Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS study (APASL COVID-19 liver injury spectrum study) / S. K. Sarin et al. *Hepatol Int*. 2020. Vol. 14(5). P. 690–700.

100. Alcoholic disease: liver and beyond / A. Rocco et al. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20(40). P. 14652–14659.

101. Lee H., Koh D. H. Obesity and pancreatobiliary disease. *Korean J Gastroenterol*. 2020. Vol. 75(5). P. 240–245.

102. Cucumis sativus and Cucurbita maxima extract attenuate diabetes-induced hepatic and pancreatic injury in a rat model / A. H. Atta et al. *J Physiol Pharmacol*. 2020. Vol. 71(4). P. 507–518.

103. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / L. Pimpin et al. *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69(3). P. 718–735.

104. Bajaj J. S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16 (4). P. 235–246.

105. Téllez L., Rodríguez-Santiago E., Albillos A. Fontan-associated liver disease: a review. *Annals of Hepatology*. 2018. Vol. 17(2). P. 192–204.
106. Anti-inflammatory effects of quercetin on high-glucose and pro-inflammatory cytokine challenged vascular endothelial cell metabolism / B. Ozyel et al. *Mol Nutr Food Res*. 2021. Vol. 65(6): 2000777. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8614122/pdf/> MNFR-65-2000777.pdf (Date of access: 03.02.2023).
107. Effectiveness of supplementation with quercetin-type flavonols for treatment of viral lower respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of preclinical studies / J. C. M. Brito et al. *Phytother Res*. 2021. Vol. 35(9). P. 4930–4942.
108. Identification of a dicaffeoylquinic acid isomer from *Arctium lappa* with a potent anti-ulcer activity / J. Carlotto et al. *Talanta*. 2015. Vol. 135. P. 50–57.
109. Polysaccharides from *Arctium lappa* L.: Chemical structure and biological activity / J. Carlotto et al. *Int. J. Biol. Macromol*. 2016. Vol. 91. P. 954–960.
110. Gao Q., Yang M., Zuo Z. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from *Arctium lappa* L. *Acta pharmacologica Sinica*. 2018. Vol. 39(5). P. 787–801.
111. *Arctium lappa* and *Arctium tomentosum*, sources of *arctii radix*: comparison of anti-lipoxygenase and antioxidant activity as well as the chemical composition of extracts from aerial parts and from roots / W. Skowrońska et al. *Plants (Basel)*. 2021. Vol. 10(1):78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824023/pdf/plants-10-00078.pdf>. (Date of access: 03.02.2023).
112. Inhibitory effect of supercritical extracts from *Arctium lappa* L. on the lectin pathway of the complement system / L. Bavia et al. *Chemistry & Biodiversity*. 2019. Vol. 16(12):e1900401. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.201900401>. (Date of access: 03.02.2023).

113. A review of the botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the Flos Inulae / L. Yang et al. *J Ethnopharmacol.* 2021. Vol. 276. P. 114–125.
114. The activity of an extract and fraction of Agrimonia eupatoria L. against reactive species / H. S. Correia et al. *BioFactors.* 2007. Vol. 29 (2-3). P. 91–104.
115. Comparison of the phenolic compound profile and antioxidant potential of Achillea atrata L. and Achillea millefolium L. / L. Salomon et al. *Molecules.* 2021. Vol. 26(6): 1530. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000477/pdf/molecules-26-01530.pdf>. (Date of access: 03.02.2023).
116. Achillea millefolium alleviates testicular damage in paclitaxel-intoxicated rats via attenuation of testicular oxido-inflammatory stress and apoptotic responses / U. Okay et al. *Andrologia.* 2021. Vol. 53(5):e14028. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/and.14028>. (Date of access: 03.02.2023).
117. Polyherbal combination for wound healing: Matricaria chamomilla L. and Punica granatum L. / Niknam S et al. *Daru.* 2021. Vol. 29(1). P. 133–145.
118. Taraxasterol from Taraxacum prevents concanavalin A-induced acute hepatic injury in mice via modulating TLRs/NF- κ B and Bax/Bcl-2 signalling pathways / Sang R et al. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019. Vol. 47(1). P. 3929–3937.
119. Celastrol ameliorates Propionibacterium acnes/LPS-induced liver damage and MSU-induced gouty arthritis via inhibiting K63 deubiquitination of NLRP3. / Yan CY et al. *Phytomedicine.* 2021. Vol. 80: 153398.
120. Mawson A. R., Croft A. M., Gonzalez-Fernandez F. Liver damage and exposure to toxic concentrations of endogenous retinoids in the pathogenesis of COVID-19 disease: hypothesis. *Viral Immunol.* 2021. Vol. 34(6). P. 376–379.
121. Energy disorders caused by mitochondrial dysfunction contribute to α -amatoxin-induced liver function damage and liver failure / X. Chen et al. *Toxicol Lett.* 2021. Vol. 336. P. 68–79.

122. Alcoholic-related liver disease: pathogenesis, management and future therapeutic developments / J. Argemi et al. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020. Vol. 112(11). P. 869–878.
123. Buchanan R., Sinclair J. M. A. Alcohol use disorder and the liver. *Addiction.* 2021. Vol. 116(5). P. 1270–1278.
124. Association between aldehyde dehydrogenase 2 glu504Lys polymorphism and alcoholic liver disease / B. Chang et al. *Am J Med Sci.* 2018. Vol. 356(1). P. 10–14.
125. Brain GABA levels are reduced in alcoholic liver disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study / K. C. Morley et al. *Addict Biol.* 2020. Vol. 25(1):e12702. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12702>. (Date of access: 03.02.2023).
126. Alcohol, microbiome, life style influence alcohol and non-alcoholic organ damage / M. G. Neuman et al. *Exp Mol Pathol.* 2017. Vol. 102(1). P. 162–180.
127. Grand rounds: alcoholic hepatitis / A. K. Singal et al. *J Hepatol.* 2018. Vol. 69(2). P. 534–543.
128. Arctium species secondary metabolites chemodiversity and bioactivities / D. Wan et al. *Front Plant Sci.* 2019. Vol.10:834. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629911/pdf/fpls-10-00834.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
129. Arctium lappa contributes to the management of type 2 diabetes mellitus by regulating glucose homeostasis and improving oxidative stress: A critical review of in vitro and in vivo animal-based studies / G. Annunziata et al. *Phytother Res.* 2019. Vol. 33(9). P. 2213–2220.
130. Inula helenium and Grindelia squarrosa as a source of compounds with anti-inflammatory activity in human neutrophils and cultured human respiratory epithelium / B. Gierlikowska et al. *J Ethnopharmacol.* 2020. Vol. 249:112311. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S037887411834354X?token=6F5117E500C50CB887C6E2CBCEDF583939335FD6FA5823B548CFBE09E3D>

CDEC3E81A19D4A97B779DF34E608F4235C90C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230206213239 (Date of access: 03.02.2023).

131. Tavares W. R. Inula L. Secondary metabolites against oxidative stress-related human diseases. *Antioxidants. Basel.* 2019. Vol. 8(5):122. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562470/pdf/antioxidants-08-00122.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

132. The therapeutic effects of Agrimonia eupatoria L. / Z. Paluch et al. *Physiol Res.* 2020. Vol. 69(4). P. 555–571.

133. Extracts of Agrimonia eupatoria L. as sources of biologically active compounds and evaluation of their antioxidant, antimicrobial, and antibiofilm activities / M. Ž. Muruzović et al. *J Food Drug Anal.* 2016. Vol. 24(3). P. 539–547.

134. Miraj S., Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of Matricaria recuita chamomile (chamomile). *Electron Physician.* 2016. Vol. 8(9). P. 3024–3031.

135. Antioxidant and antimicrobial activity of selected medicinal plants against human oral pathogens / J. Lavanya et al. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 8. P.71–78.

136. Radical scavenging and antioxidant effects of Matricaria chamomilla polyphenolic – Polysaccharide conjugates / J. Kolodziejczyk-czepas et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. Vol. 72. P. 1152–1158.

137. An evidence-based review of medicinal plants used in traditional persian medicine for treatment of osteoarthritis / S. Karami et al. *Curr Drug Discov Technol.* 2021. Vol. 18(2). P. 244–271.

138. Achillea spp.: a comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications / B. Salehi et al. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020. Vol. 66(4). P. 78–103.

139. Traditional plants from Asteraceae family as potential candidates for functional food industry / P. Garcia-Oliveira et al. *Food Funct.* 2021. Vol. 12(7). P. 2850–2873.

140. Ríos J. L., Francini F., Schinella G. R. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med.* 2015. Vol.81(12–13). P. 975–94.
141. Bednarska K., Kuś P., Fecka I. Investigation of the phytochemical composition, antioxidant activity, and methylglyoxal trapping effect of *Galega officinalis* L. *Herb In Vitro. Molecules.* 2020. Vol. 25(24):5810. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764533/pdf/molecules-25-05810.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
142. New phytochemicals as potential human anti-aging compounds: Reality, promise, and challenges / R. C. G. Corrêa et al. *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2018. Vol. 58(6). P. 942–957.
143. Preclinical hepatoprotective effect of herbalism against ethanol induced hepatotoxicity: a review / M. Singh et al. *Curr Drug Metab.* 2018. Vol. 9(12). P. 1002–1011.
144. A comprehensive review of agrimoniin / D. M. Grochowski et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2017. Vol. 1401(1). P. 166–180.
145. Protective effects of *Taraxacum officinale* L. (Dandelion) root extract in experimental acute on chronic liver failure / I. O. Pfingstgraf et al. *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10(4):504. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063808/pdf/antioxidants-10-00504.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
146. Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways in mice / L. Xu et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2018. Vol. 2018:8284107. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174809/pdf/OMCL2018-8284107.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
147. Phenolic fractions from dandelion leaves and petals as modulators of the antioxidant status and lipid profile in an in vivo study / M. Majewski et al. *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9(2):131. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071135/pdf/antioxidants-09-00131.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

148. Galega officinalis extract regulate the diabetes mellitus related violations of proliferation, functions and apoptosis of leukocytes / M. Nagalievska et al. *BMC Complement Altern Med*. 2018. Vol. 18(1):4. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759189/pdf/12906_2017_Article_2079.pdf (Date of access: 03.02.2023).

149. Effects of remote ischemic preconditioning on liver injury following hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials / H. Zhang et al. *Surg Today*. 2021. Vol. 51(8). P. 1251–1260.

150. Epigenetic-sensitive challenges of cardiohepatic interactions: clinical and therapeutic implications in heart failure patients / G. Benincasa et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 33(10). P. 1247–1253.

151. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective / A. Ahmad et al. *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27(13). P. 1296–1310.

152. Premkumar M., Kedarisetty C. K. Cytokine storm of COVID-19 and its impact on patients with and without chronic liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. – 2021. Vol. 9(2). P. 256–264.

153. Su H. Y., Hsu Y. C. Patients with cirrhosis during the COVID-19 pandemic: Current evidence and future perspectives. *World J Clin Cases*. 2021. Vol. 9(13). P. 2951–2968.

154. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review / S. Peiris et al. *PLoS One*. 2021. Vol. 16(4):e0250708. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8081217/pdf/pone.0250708.pdf> (Date of access: 03.02.2023).

155. Ebert E. C. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2006. Vol. 81(9). P. 1232–1236.

156. Liver injury and failure in critical illness / T. Horvatits et al. *Hepatology*. 2019. Vol. 70(6). P. 2204–2215.

157. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013. Vol. 19(2). P. 128–132.
158. SARS-CoV-2 Infection and the liver / K. Morgan et al. *Pathogens*. 2020. Vol. 9(6):430. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350360/pdf/pathogens-09-00430.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
159. Ali N., Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 14(10). P. 879–884.
160. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 / A. D. Nardo et al. *Liver Int*. 2021. Vol. 41(1). P. 20–32.
161. In vivo therapeutic potential of *Inula racemosa* in hepatic ischemia-reperfusion injury following orthotopic liver transplantation in male albino rats / Z. Wang et al. *AMB Express*. 2017. Vol. 7(1):211. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5700006/pdf/13568_2017_Article_511.pdf (Date of access: 03.02.2023).
162. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice / S. Shebbo et al. *Heliyon*. 2020. Vol. 6(6):e04082. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265058/pdf/main.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
163. In vitro and in vivo biological activities of azulene derivatives with potential applications in medicine / P. Bakun et al. *Med Chem Res*. 2021. Vol. 30. P. 1–13.
164. External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy, a randomized clinical trial / M. Beck et al. *Radiat Oncol*. 2021. Vol. 16(1):76. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054395/pdf/13014_2021_Article_1757.pdf (Date of access: 03.02.2023).

165. Phytochemical candidates repurposing for cancer therapy and their molecular mechanisms / J. H. Jung et al. *Semin Cancer Biol.* 2021. Vol. 68. P. 164–174.
166. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions / A. Xanthopoulos et al. *JACC Heart Fail.* 2019. Vol. 7(2). P. 87–97.
167. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 5(7). P. 667–678.
168. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease / J. Yan et al. *Hepatology.* 2019. Vol. 69(6). P. 2414–2426.
169. Blazina I., Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev.* 2019. Vol. 8(1):295. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884753/pdf/13643_2019_Article_1200.pdf (Date of access: 03.02.2023).
170. Patel R. S., Manikkara G., Chopra A. Bipolar disorder and comorbid borderline personality disorder: patient characteristics and outcomes in US hospitals *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55(1):13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358827/pdf/medicina-55-00013.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
171. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N. Masnoon et al. *BMC Geriatr.* 2017. Vol. 17(1): 230. URL: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2> (Date of access: 03.02.2023).
172. Onder G., Marengoni A. Polypharmacy. *JAMA.* 2017. Vol. 318(17): 1728. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2661582> (Date of access: 03.02.2023).
173. Metabolic syndrome, dyslipidemia and regulation of lipoprotein metabolism / J. Gbal et al. *Curr Diabetes Rev.* 2018. Vol. 14(5). P. 427–433.

174. Saklayen M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20(2):12. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866840/pdf/11906_2018_Article_812.pdf (Date of access: 03.02.2023).
175. Roy D. N., Goswami R. Drugs of abuse and addiction: a slippery slope toward liver injury. *Chem Biol Interact.* 2016. Vol. 255. P. 92–105.
176. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome / M. J. Wilkinson et al. *Cell Metab.* 2020. Vol. 31(1). P. 92–104.
177. Antidiabetic, hypolipidemic and hepatoprotective effects of *Arctium lappa* root's hydro-alcoholic extract on nicotinamide-streptozotocin induced type 2 model of diabetes in male mice / A. Ahangarpour et al. *Avicenna J Phytomed.* 2017. Vol. 7(2). P. 169–179.
178. Effects of hydro-alcoholic extract from *Arctium lappa* L. (Burdock) root on gonadotropins, testosterone, and sperm count and viability in male mice with nicotinamide / streptozotocin-induced type 2 diabetes / A. Ahangarpour et al. *Malays J Med Sci.* 2015. Vol. 22(2). P. 25–32.
179. *Arctium lappa* L. polysaccharide can regulate lipid metabolism in type 2 diabetic rats through the SREBP-1/SCD-1 axis / M. Chen et al. *Carbohydr Res.* 2020. Vol. 494:108055.
180. Polysaccharides from *Arctium lappa* L.: Chemical structure and biological activity / J. Carlotto et al. *Int J Biol Macromol.* 2016. Vol. 91. P. 954–960.
181. Structural characterization and antioxidant activities of one neutral polysaccharide and three acid polysaccharides from the roots of *Arctium lappa* L.: A comparison / L. Li et al. *Int J Biol Macromol.* 2021. Vol. 182. P. 187–196.
182. Moro T. M., Clerici M. Burdock (*Arctium lappa* L) roots as a source of inulin-type fructans and other bioactive compounds: Current knowledge and future perspectives for food and non-food applications. *Food Res Int.* 2021. Vol. 141:

109889. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920309145> (Date of access: 03.02.2023).

183. Effects of aqueous extract of *Arctium lappa* L. roots on serum lipid metabolism / B. Hou et al. *J Int Med Res*. 2018. Vol. 46(1). P. 158–167.

184. The protective effects of *Arctium lappa* L. extract on testicular injuries induced by ethanol in rats / S. Yari et al. *Andrologia*. 2018. Vol. 50(9):e13086.

185. Polyphenols from *Arctium lappa* L ameliorate doxorubicin-induced heart failure and improve gut microbiota composition in mice / Z. Wang et al. *J Food Biochem*. 2021:e13731.

186. Safety and efficacy of a feed additive consisting of a dried extract from the roots of *Arctium lappa* L. (*A. lappa* dry extract) for use in cats and dogs (C.I.A.M.). / V. Bampidis et al. *EFSA J*. 2021. Vol. 19(4):e06527. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6527> (Date of access: 03.02.2023).

187. Isoheleproline: a new amino acid-sesquiterpene adduct from *Inula helenium* / K. Zaima et al. *J Nat Med*. 2014. Vol. 68(2). P. 432–435.

188. *Inula helenium* and *Grindelia squarrosa* as a source of compounds with anti-inflammatory activity in human neutrophils and cultured human respiratory epithelium / B. Gierlikowska et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2020. Vol. 249: 112311. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S037887411834354X?token=5CED30172A1A4B736DB77FF258D83A9A60E8C75FA192725C481B3B3CC9276074D90AB093C84C223E44BA0CD1D66354D5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207142716> (Date of access: 03.02.2023).

189. Antioxidant and anticancer activities of extract of *Inula helenium* (L.) in human U-87 MG glioblastoma cell line / Koc K. et al. *J Cancer Res Ther*. 2018. Vol. 14(3). P. 658–661.

190. Medicinal *Inula* species: phytochemistry, biosynthesis, and bioactivities / C. P. Sun et al. *Am J Chin Med*. 2021. Vol. 49(2). P. 315–358.

191. New sesquiterpene acid and inositol derivatives from *Inula montana* L. / E. Garayev et al. *Fitoterapia*. 2017. Vol. 120. P. 79–84.

192. Antitumor effect of *Inula viscosa* extracts on DMBA-induced skin carcinoma are mediated by proteasome inhibition / A. Bouyahya et al. *Biomed Res Int*. 2021. 2021:6687589. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019636/pdf/BMRI2021-6687589.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
193. A review of the botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the Flos Inulae / L. Yang et al. *J Ethnopharmacol*. 2021. Vol. 276. P. 114–125.
194. Neolinulicin A and B from *Inula japonica* and their anti-inflammatory activities / R. F. Wu et al. *Fitoterapia*. 2021. Vol. 152:104905.
195. *Inula viscosa* (L.) aiton leaves and flower buds: Effect of extraction solvent/technique on their antioxidant ability, antimicrobial properties and phenolic profile / H. Mohti et al. *Nat Prod Res*. 2020. Vol. 34(1). P. 46–52.
196. Silinsin M., Bursal E. UHPLC-MS/MS phenolic profiling and in vitro antioxidant activities of *Inula graveolens* (L.). *Desf. Nat Prod Res*. 2018. Vol. 32(12). P. 1467–1471.
197. Structural characters and protecting β -cells of a polysaccharide from flowers of *Inula japonica* / C. Zhao et al. *Int J Biol Macromol*. 2017. Vol. 101. P. 16–23.
198. Isoalantolactone inhibits pancreatic cancer proliferation by regulation of PI3K and Wnt signal pathway / C. Zhang et al. *PLoS One*. 2021. Vol. 16(3):e0247752. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932101/pdf/pone.0247752.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
199. Karlińska E., Romanowska B., Kosmala M. The aerial parts of *Agrimonia procera* Wallr. and *Agrimonia eupatoria* L. as a source of polyphenols, and especially agrimoniin and flavonoids. *Molecules*. 2021. Vol.26(24):7706. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8705483/pdf/molecules-26-07706.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
200. *Agrimonia eupatoria* L. and *Cynara cardunculus* L. water infusions: phenolic profile and comparison of antioxidant activities / A. Kuczmánová et al. *Molecules*. 2015. Vol. 20(11). P. 20538-50.

201. Batista M. T. Antioxidant, anti-Inflammatory, and analgesic activities of *Agrimonia eupatoria* L. infusion evid based complement. *Alternat Med*. 2017: 8309894. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405390/pdf/ECAM2017-8309894.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
202. *Agrimonia pilosa* Ledeb., *Cinnamomum cassia* Blume, and *Lonicera japonica* Thunb. protect against cognitive dysfunction and energy and glucose dysregulation by reducing neuroinflammation and hippocampal insulin resistance in β -amyloid-infused rats / S. Park et al. *Nutr Neurosci*. 2017. Vol. 20(2). P. 77–88.
203. New cytotoxic phloroglucinol derivatives from *Agrimonia pilosa* / L. Tang et al. *Fitoterapia*. 2017. Vol. 118. P. 69–72.
204. Hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* improved blood glucose, liver enzymes and lipid profile compared to metformin in streptozotocin-induced diabetic rats / S. Rezaei et al. *Lipids Health Dis*. 2020. Vol. 19(1): 81. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184710/pdf/12944_2020_Article_1228.pdf (Date of access: 03.02.2023).
205. *Achillea millefolium* L. and *Achillea biebersteinii* Afan. Hydroglycolic extracts-bioactive ingredients for cosmetic use / K. Gawel-Beben et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25(15):3368. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436264/pdf/molecules-25-03368.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
206. Schulten, H. J. Pleiotropic effects of metformin on cancer. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19(10): 2850. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213406/pdf/ijms-19-02850.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
207. Metformin and autoimmunity: a «New Deal» of an old drug / F. Ursini et al. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9:1236. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994909/pdf/fimmu-09-01236.pdf> (Date of access: 03.02.2023).
208. Трутаєва Л. М. Вплив засобу Панкрео-Плант на гістологічні показники печінки за умов гострого токсичного гепатиту. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3 (37). С. 328–335. DOI: 10.14739/2409-2932.2021.3.239497.

209. Tsubanova N., Trutaieva L. Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia. *Čes. slov. Farm.* 2021. Vol. 70. P. 100–106. <https://doi.org/10.5817/CSF2021-3-100> (Scopus).

210. Tsubanova N., Trutaieva L. Influens of the herbal remedy Pancreo-Plant on conditions of acute toxic hepatitis on the functional activity of the liver and peroxidation processes. *PharmacologyOnline.* 2021. Vol. 2. P. 25–34.

211. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Протизапальна активність комбінованого рослинного засобу «Панкрео-Плант». *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2021. Том 15, №5. С. 305–312. DOI:10.33250/15.05.305.

212. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М., Трутаєв С. І. Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології: патент на корисну модель № 151983 Україна. № у 2021 01788; заявл. 05.04.2021; опубл. 12.10.2022, Бюл. № 41.

213. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Медико-соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology: Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Харків.* Х.: НФаУ, 2021. С. 184–186.

214. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-Плант. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів: V Міжнар. наук.-практ. конф., 11 – 12 березня 2021 р., м. Харків.* Х.: НФаУ, 2021. С. 847.

215. Трутаєва Л. Н., Цубанова Н. А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *Theory, Practice and Science: XXIII International science and practical conference, 27–30 April 2021., Tokyo, Japan. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2021.* P. 343–345.

216. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант. *Актуальні питання фармакології,*

клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy: наук.–практ. Internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, 20–21 жовтня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 143.

217. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Аналіз фармацевтичного ринку України препаратів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати». Science, trends and perspectives of development: The VII International science and practical conference, 21–23 February 2022., Budapest, Hungary. The European Conference, 2022. P. 197–200.

ДОДАТКИ

Список публікацій здобувача

1. Трутаєва, Л. М. Вплив засобу Панкрео-Плант на гістологічні показники печінки за умов гострого токсичного гепатиту. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3 (37). С. 328–335. DOI: 10.14739/2409-2932.2021.3.239497 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
2. Tsubanova, N., Trutaieva L. Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia. Čes. slov. Farm. 2021. Vol. 70. P. 100–106. <https://doi.org/10.5817/CSF2021-3-100> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
3. Tsubanova, N., Trutaieva L. Influens of the herbal remedy Pancreo-Plant on conditions of acute toxic hepatitis on the functional activity of the liver and peroxidation processes. PharmacologyOnline. 2021. Vol. 2. P. 25–34. DOI: (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
4. Трутаєва, Л. М., Цубанова Н. А. Протизапальна активність комбінованого рослинного засобу «Панкрео-Плант». Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021. Том 15, №5. С. 305–312. DOI:10.33250/15.05.305 (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
5. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М., Трутаєв С. І. Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології: патент на корисну модель № 151983 Україна. № u 2021 01788; заявл. 05.04.2021; опубл. 12.10.2022, Бюл. № 41. (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).

6. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Медико-соціальна проблема захворювань печінки. Modern approach of experimental and preclinical pharmacology: Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 184–186. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез).

7. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-Плант. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів: V Міжнар. наук.-практ. конф., 11 – 12 березня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 847. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез).

8. Трутаєва Л. Н., Цубанова Н. А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. Theory, Practice and Science: XXIII International science and practical conference, 27–30 April 2021., Tokyo, Japan. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2021. P. 343–345. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез).

9. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант. Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy: наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, 20–21 жовтня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2021. С. 143. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез).

10. Цубанова Н. А., Трутаєва Л. М. Аналіз фармацевтичного ринку України препаратів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати». Science, trends and perspectives of development: The VII International science and practical conference, 21–23 February 2022., Budapest, Hungary. The European Conference, 2022. P. 197–200. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез).

Апробація матеріалів дисертації

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

1. Міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology», (м. Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез);
2. V Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», (м. Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез);
3. XXIII International science and practical conference «Theory, Practice and Science», (Tokyo, Japan, 2021, форма участі – публікація тез);
4. науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy» (м. Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез);
5. The VII International science and practical conference «Science, trends and perspectives of development», (Budapest, Hungary, 2022, форма участі – публікація тез).



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор О. В. Власенко

«16 червня» 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** гепатопротекторні властивості багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант.
- Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології НКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Трутаєва Людмила Миколаївна.
- Джерела інформації:**
 - Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Медико соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*; матеріали Міжнар. дист. наук.-практ. конф. 19 лютого 2021 року – Х.: НФаУ, 2021. – 235 с.
 - Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*; матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. 11-12 березня 2021 року – Х.: НФаУ, 2021. – 920 с.
 - Трутаєва Л.М., Цубанова Н.А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *The XXIII International Science Conference "Theory, Practice and Science"*, April 27-30, 2021, Tokyo, Japan, P. 493.
- Де і коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, ВНМУ ім. М.І. Пирогова з «13» листопада 2021 р.
- Результат впровадження:** отримана інформація ввєвтає дані щодо гепатопротекторної та протизапальної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант., що покращує рівень підготовки студентів із фармакології препаратів, що застосовують при захворюваннях печінки.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол № 6 від «01» лютого 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д. мед. н., професор

Н. Ю. Осовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного медичного
університету,
д. мед. н., професор О. О. Гудар'ян



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** гепатопротекторні властивості багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Трутаєва Людмила Миколаївна.
2. **Джерела інформації:**
 1. Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Медико соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: матеріали Міжнар. дист. наук.-практ. конф. 19 лютого 2021 року – Х. : НФаУ, 2021. – 235 с.
 2. Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Дослідження антипілооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. 11-12 березня 2021 року – Х. : НФаУ, 2021. – 920 с.
 3. Трутаєва Л.М., Цубанова Н.А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *The XXIII International Science Conference "Theory, Practice and Science"*, April 27-30, 2021, Tokyo, Japan, P. 493.
4. **Де і коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету з „18” __травня__ 2021 р.
5. **Результат впровадження:** отримана інформація висвітлює дані щодо гепатопротекторної та протизапальної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант., що покращує рівень підготовки студентів із фармакології препаратів, що застосовують при захворюваннях печінки.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної фармації ДДМУ, протокол № 9 від „18” __травня__ 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри загальної та клінічної фармації
ДДМУ, д. фарм. н., професор

 О. А. Поліщук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету імені О.
О. Богомольця МОЗ України,
д. мед. н., професор С. В. Земсков



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** гепатопротекторні властивості багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант.
 - Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ПІКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Трутаєва Людмила Миколаївна.
 - Джерела інформації:**
 - Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Медико соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: матеріали Міжнар. дист. наук.-практ. конф. 19 лютого 2021 року – Х. : НФаУ, 2021. – 235 с.
 - Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. Дослідження антиліпооксигеназної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. 11-12 березня 2021 року – Х. : НФаУ, 2021. – 920 с.
 - Трутаєва Л.М., Цубанова Н.А. О необходимости полимодалного действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. *The XXIII International Science Conference "Theory, Practice and Science"*, April 27-30, 2021, Tokyo, Japan, P. 493.
 - Де і коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з „_____” _____ 2021 р.
 - Результат впровадження:** отримана інформація висвітлює дані щодо гепатопротекторної та протизапальної активності багатокомпонентного рослинного засобу Панкрео-плант., що покращує рівень підготовки студентів із фармакології препаратів, що застосовують при захворюваннях печінки.
 - Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол № 26 від 26 травня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
к. фарм. н.

О. В. Ходаківська

Завідувач кафедри фармакології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця
д.мед.н., професор

Г. В. Зайченко