

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Грицик Роман Андрійович

УДК 615.322 + 615.451.1 + 582.991.15

ДИСЕРТАЦІЯ

Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину

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

_____ Грицик Р.А.

Науковий керівник: Кіреєв Ігор Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Грицик Р.А. Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину. – 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, 2021.

У дисертаційній роботі наведено результати фармакологічних досліджень екстрактів полину гіркого та полину звичайного. Експериментально обґрунтовано ефективність застосування сухого екстракту трави полину гіркого (екстрагент – 70 % етанол) як жовчогінного, гепатопротекторного та протизапального засобу, а сухого екстракту трави полину звичайного (екстрагент – 70 % етанол) – як гастропротекторного та заспокійливого засобу.

За результатами аналізу наукових першоджерел обґрунтовано перспективність розробки нових фітопрепаратів на основі комплексу біологічно активних речовин видів роду *Полин*. Трава полину проявляє широкий спектр фармакологічних властивостей, які обумовлені різноманітним хімічним складом біологічно активних речовин.

Досліджувані екстракти трави полину гіркого та полину звичайного були отримані методом мацерації у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 10 з використанням екстрагенту – 70 % етанолу та подальшим ліофільним висушуванням до остаточної вологості не більше 5 %.

Одержані екстракти являли собою пухкі порошки від світло-коричневого до коричневого кольору, зі специфічним запахом. Для екстракту полину гіркого характерний гіркий смак. Вихід кінцевого продукту становив 22,45 - 28,58 % залежно від виду сировини.

У досліджуваних екстрактах визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, кислот гідроксикоричних, суми поліфенолів. Одержані екстракти стандартизовано за вмістом фенольних сполук.

На підставі токсикологічних досліджень доведено нетоксичність екстрактів. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Експериментально вивчено хронічну токсичність екстракту трави полину звичайного та гіркого та встановлено, що введення досліджуваних екстрактів протягом 6 місяців не викликало загибелі тварин. При тривалому введенні екстрактів трави полину звичайного та гіркого не спостерігали змін показників життєво важливих систем, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

У результаті скринінгових досліджень на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів (спирт етиловий 80 % у дозі 0,6 мл/100 г; преднізолон – 20 мг/кг) встановлено, що екстракт полину звичайного у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противиразкову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом полину гіркого (42,35 %), але вона була дещо нижчою, ніж в препараті порівняння «Альтан» (75,29 %).

Вивчення гепатопротекторної активності проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Отримані результати свідчать, що екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність. Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного при експериментальному гепатиті супроводжувалося: помітним зниженням активності АлАТ на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації і відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/0,1мл; зниженням рівня показників ТБК-реактантів в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 %

відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин. Застосування препарату порівняння «Силібор» призводить до зменшення рівня ТБК-реактантів в сироватці крові та гомогенаті печінки на 34,2 % та 46,1 % відповідно.

Нами проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного на трьох моделях запалення, викликаних різними альтернативними чинниками. При карагеніновому набряку на 5 годину експерименту екстракт полину гіркого зменшував запалення на 32,18 %, а екстракт полину звичайного – на 27,76 %. При формаліновому набряку антиексудативна активність екстракту полину гіркого проявлялася через 5 годин на рівні 38,38 %, а екстракту полину звичайного – на рівні 34,74 %. При зимозановому набряку антиексудативна активність екстрактів полинів максимально проявлялася на 3 годину і спадала до 5 години експерименту, що свідчить про раннє пригнічення активності медіаторів запалення.

Дослідження нейротропної дії проводили у відповідності з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів» в тесті «Відкрите поле». Найбільш виражену орієнтовно-дослідницьку активність проявляв екстракт полину звичайного, який в дозі 25 мг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Показник загальної рухової активності збільшувався в основному за рахунок великої кількості горизонтальних переміщень. Грумінг у тварин, які отримували екстракт полину звичайного 25 мг, суттєво збільшувався в порівнянні з контролем.

Дослідження протитривожної та антидепресивної дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого проводили у відповідності із «Інструкцією з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин» в тестах «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Тест Порсолта», «Чорно-біла камера». Вивчення активності екстрактів полину звичайного та гіркого проводили в різних дозах: 25 та 50 мг/кг маси тіла. Найкращі результати показав ПЗ в дозі

25 мг/кг маси тіла. Даний екстракт проявляв найкращий результат у порівнянні з настойкою звіробою, як препаратом порівняння, і контрольною групою.

Фармакологічне дослідження жовчовидільної функції печінки визначали за методикою Скакун М.П. та Олійник А.М. Для вивчення дозозалежності жовчогінного ефекту досліджували екстракти застосовували у дозах: 25 мг/100 г; 50 мг/100 г; 100 мг/100 г. Внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркого викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найбільш сильний жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зростало на 64,6 %, що у 1,64 рази вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %.

Оцінюючи приріст середньої швидкості секреції жовчі за весь період спостережень по відношенню до інтактних щурів досліджували препарати можуть бути розташовані у порядку зменшення відсотку приросту таким чином: екстракт п. гіркого у дозі 50 мг/кг (64,6 %) → «Фламін» у дозі 50 мг/кг (45,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 100 мг/кг (35,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 25 мг/кг (27,3 %).

Введення екстрактів п. звичайного в дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно сприяли помірному стимулюванню жовчовиділення у піддослідних тварин, але інтенсивність виділення була нижчою за препарат порівняння «Фламін».

Отримані результати свідчать, що найбільш сприятливий вплив на зниження рівня літогенності екстракт п. гіркого мав у дозі 50 мг/кг. Це підтверджено найбільш високим показником ХХК – $40,95 \pm 0,6$, який вірогідно відрізнявся від інтактних щурів, перевершуючи їх показник у 1,7 рази.

Протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей вивчали за методикою Шрека Р. А. (R. A. Schreck, 1961), запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією. Отримані дані свідчать, що найбільш виражена протипухлинна дія екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного проявлялася в дозі 100 мг/кг маси тіла тварин. Екстракт трави п. гіркого в дозі

100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а екстракт п. звичайного в дозі 100 мг/кг – 23,50 %. Встановлена протипухлинна дія екстрактів трави полинів на ракові клітини зумовлює необхідність проведення подальших додаткових експериментальних досліджень.

При дослідженні антимікробної активності встановлено, що екстракти трави полину, в т.ч. полину гіркого та полину звичайного, виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти, виготовлені на 40 % етанолі, проявили мінімальну активність відносно усіх тест-культур мікроорганізмів. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грампозитивних (стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Ключові слова: полин звичайний, полин гіркий, трава, фармакологічне вивчення, жовчогінна, гепатопротекторна, гастропротекторна, протитривожна та антидепресивна, протизапальна та антимікробна активність.

Список публікацій здобувача:

1. Федін Р. М., Тучак Н. І., Грицик Р. А. Розробка складу та технологія гранул з рослинними екстрактами. *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 2 (75), додаток. С. 85 – 87 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

2. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А. Фармакологічні властивості екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармаком*. 2018. № 3 (додаток). С. 33 – 38 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

3. Грицик Р. А., Струк О. А., Кіреєв І. В., Іваночко В. М. Вивчення гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та

полину звичайного. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2 (50). С. 67 – 75 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

4. Hrytsyk R. A., Struk O. A., Ivanochko V. M. Investigation of the effect of *Artemisia L.* herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4. С. 147 – 155 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

5. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 2. С. 87 – 93 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

6. Hrytsyk R.A, Kutsyk R.V, Yurchyshyn O.I, Struk O.A, Kireev I.V, Grytsyk A.R (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia L.* species. *Pharmacia* 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521> (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

7. Grytsyk A. R., Melnyk M. V., Sas I. A., Neiko O. V., Hrytsyk R. A. Features of ontogenesis of Asteraceae Bercht. & Presl, Lamiaceae Martinov, Rutaceae Juss. families plants on Ivano-Frankivsk national medical university collection plots of medicinal plants. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality*. Nitra: Slovak University of Agriculture. 2015. Part 1. P. 212 – 215 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

8. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // *Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph*. Riga : Izdevnieciba

“Baltija Publishing”, 2018. Р. 89 – 133 (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, оформлення монографії).

9. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині / А. М. Ковальова, Р. А. Грицик, І. В. Кіреєв, О. В. Очкур. Івано-Франківськ : Супрун В. П., 2021. 152 с. (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення монографії).

10. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № у 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

11. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночко В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № у 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

12. Грицик Р. А., Мельник М. В. Дослідження пророщування насіння рослин роду полин. *Вода і здоров'я людини. До 150-річчя з дня народження В.І. Вернадського* : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 19 – 20 квіт. 2013 р. Ужгород, 2013. С. 249 – 251 (Особистий внесок – проведення частини досліджень, узагальнення даних, оформлення статті до друку).

13. Козак Т. І., Мельник М. В., Грицик Р. А. Розсадний спосіб вирощування полину гіркого. *Актуальні питання збереження здоров'я людини* : Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 11 – 12 квіт. 2014 р. Ужгород, 2014. С. 243 – 245 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення статті до друку).

14. Стан і перспективи акліматизації та інтродукції *Artemisia abrotanun* L. та *Achillea diatans* Wald. et Kit. в умовах Прикарпаття / Козак Т. І., Нейко О. В., Грицик Р. А., Мельник М. В., Грицик А. Р. *Актуальні аспекти збереження здоров'я людини. До 30-річчя Чорнобильської катастрофи* : Матеріали IX міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 22 – 23 квіт. 2016 р. Ужгород, 2016. С. 349 – 351 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення даних, оформлення статті до друку).

15. Грицик Р. А. Види роду Полин – перспективні джерела біологічно активних речовин. *Працюємо, творимо, презентуємо* : Матеріали 80-ої ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 7 – 8 квіт. 2011 р. Івано-Франківськ, 2011. С. 202 – 203.

16. Мельник М. В., Грицик Р. А. Біоморфологічні особливості полину гіркого на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : Матеріали 4-ої науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 29 - 30 верес. 2011 р. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 43.

17. Грицик Р. А. Виділення фракцій біологічно активних речовин полину гіркого і звичайного. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : Матеріали 81-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 29 – 30 берез. 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 189 – 190.

18. Грицик Р. А. Дослідження токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину. *XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : Матеріали XVII конгресу, м. Тернопіль, 22 – 24 квіт. 2013 р., Тернопіль, 2013. С. 234.

19. Грицик Р. А. Фенологічні етапи органогенезу полину гіркого. *Інновації в медицині* : Матеріали 84-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої

70-й річниці з дня заснування ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, 12 – 13 берез. 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 167.

20. Roman Hrytsyk Toxicity, hepatoprotective and antiulcer study of *Artemisia abrotanun* L. *7 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15)*, 24 – 26 of June 2015. Kosice, Slovakia, 2015. P. 37.

21. Грицик Р. А. Морфолого-анатомічне дослідження *Artemisia abrotanun* L. *Інновації в медицині* : Матеріали 85-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 берез. 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 180.

22. Грицик Р. А. Фенологічні спостереження за розвитком *Artemisia abrotanun* L. та *Achillea diatans* Wald. et Kit. *Хімія природних сполук* : Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 21 – 22 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 128 – 129.

23. Roman Hrytsyk Antimicrobial activity of extracts of *Artemisia* L. genus species. *8 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16)*, 22 – 24 of June 2016. Kosice, Slovakia, 2016. P. 199.

24. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження протипухлинної активності екстрактів полину звичайного і гіркого. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 26 – 27 жовт. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 39.

25. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Дослідження біохімічних маркерів гепатопротекторної активності екстрактів полину звичайного та полину гіркого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 14 – 15 берез. 2019 р. Харків, 2019. Т. 2. С. 74 – 75.

26. Грицик Р. А. Види роду Полин як перспективні протизапальні засоби. *Інновації в медицині* : Матеріали 88-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 28 – 30 берез. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 86 – 87.

27. Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Грицик Р. А., Очкур О. В. Виявлення перспективних видів серед роду *Arthemisia* на основі хемотаксономічного аналізу. *Хімія природних сполук* : Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30 – 31 трав. 2019 р., Тернопіль, 2019. С. 100.

28. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Вивчення цитотоксичної активності екстрактів трави видів роду *Полин* *in vitro*. *Стан і перспективи харчової науки та промисловості* : Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 10 – 11 жовт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 52.

29. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження мінерального складу видів роду *Полин* флори західного регіону України. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 жовт. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 42.

30. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду *Полин*. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: Матеріали VIII наук.-практ. конф. науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23 – 24 верес. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 272 – 273.

ANNOTATION

Hrytsyk R.A. The investigation of pharmacological properties of *Artemisia* L. extracts – Qualification scientific work with the manuscript copyright. The PhD thesis in the specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy" (22 – Health care), National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis presents the results of pharmacological studies of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. extracts. The effectiveness of using of

Artemisia absinthium L. dry extract (extractant – 70% ethanol) as a choleric, hepatoprotective and anti-inflammatory agent and *Artemisia vulgaris* L. dry extract (extractant – 70% ethanol) as a gastroprotective and sedative agent was experimentally substantiated.

The analysis of the scientific literature showed the prospects of development of new phytotherapies on the basis of a complex of biologically active substances of *Artemisia* genus species. *Artemisia* L. herb exhibits a wide range of pharmacological properties that are caused by the different chemical composition of biologically active substances.

The investigated extracts of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb were obtained using the maceration method in the ratio of raw material and extractant – 1:10; as the extractant we used 70% ethanol and then we lyophilized extracts to the final humidity of not more than 5%.

The obtained extracts are loose powders from light brown to brown in colour, with a specific odor. *Artemisia absinthium* L. extract is characterized by a bitter taste. The yield of the final product was 22.45 - 28.58% depending on the type of raw material.

The content of the sum of flavonoids, hydroxycinnamic acids, the sum of polyphenols was determined in the investigated extracts. The obtained extracts were standardized according to the content of phenolic compounds.

The non-toxicity of extracts was proved on the basis of toxicological researches. According to the results of the acute toxicity study, the intragastric administration of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts at a dose of 6000 mg / kg does not lead to the animals death and does not occur changes in integral, hematological, biochemical parameters and morphological structure of internal organs of experimental animals. It indicates the absence of toxic effects of extracts in this dose and characterizes them as approximately non-toxic (V toxicity class, LD₅₀ > 5000 mg / kg) according to the classification of substances by toxicity.

The chronic toxicity of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts was experimentally studied. It was found that the using of the studied extracts during 6 months did not cause the death of animals. While long-term using of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts, no changes in vital systems were observed, that indicates the absence of toxic effects on homeostasis.

As a result of screening studies using a model of acute alcohol-prednisolone gastric ulcer in rats (80% ethyl alcohol at a dose of 0.6 ml / 100 g; prednisolone – 20 mg / kg) it was found that *Artemisia vulgaris* L. herb extract at a dose of 50 mg / kg showed better antiulcer activity (67.45%) in comparison with *Artemisia absinthium* L. herb extract (42.35%), but it was slightly lower in comparison with a drug "Altan" (75.29%).

The study of hepatoprotective activity was performed using a model of acute carbon tetrachloride hepatitis. The results showed that *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts in acute toxic liver disease have a pronounced hepatoprotective activity. The use of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts in experimental hepatitis was accompanied by: the prominent decrease in ALT activity by 58.8% and 49.3%, and the activity of the arginase enzyme changed in the direction of normalization and was equal to 0.306 ± 0.006 and 0.310 ± 0.008 $\mu\text{mol} / 0,1\text{ml}$; decrease in the level of TBA reactants in the serum by 35.0% and 31.2% respectively, and in the liver homogenate – by 47.9% and 40.3% respectively in comparison with the control group of animals. The use of a drug "Silibor" leads to a decrease in the level of TBA reactants in the serum and liver homogenate by 34.2% and 46.1%, respectively.

We conducted the comparative study of the anti-inflammatory activity of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts using three models of inflammation caused by different alternative factors. When carrageenan edema after 5 hours of the experiment, *Artemisia absinthium* L. herb extract reduced the inflammation by 32.18%, and *Artemisia vulgaris* L. herb extract – by 27.76%. When formalin edema, the antiexudative activity of *Artemisia absinthium* L. herb

extract became noticeable after 5 hours at 38.38%, and *Artemisia vulgaris* L. herb extract – at 34.74%. When zymosan edema, the antiexudative activity of *Artemisia absinthium* L. herb extract became noticeable after a maximum of 3 hours and decreased to 5 hours of the experiment that indicates early inhibition of the activity of inflammatory mediators.

Studies of neurotropic action were performed in accordance with the guidelines "Preclinical studies of drugs" using the Open Field Test. The extract of *Artemisia vulgaris* L. herb revealed the most pronounced orienting-research activity, that in a dose of 25 mg activated the locomotion of mice on the background of increased psycho-emotional arousal. The rate of total agility increased mainly due to the large number of horizontal movements. Grooming in animals treated with 25 mg *Artemisia vulgaris* L. herb extract significantly increased in comparison with control animals.

Studies of antianxiety and antidepressant effects of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts were performed in accordance with the "Instructions for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances" in the tests "Raised cruciform labyrinth", "Cube", "Hanging by the tail", "Porsolt test", "Black and white camera". The study of the activity of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb extracts was performed using different doses: 25 and 50 mg / kg body weight. The best results had *Artemisia vulgaris* L. herb extract at a dose of 25 mg / kg body weight. This extract showed the best result compared to the comparison drug and to the control group.

The pharmacological study of biliary function of the liver was determined by the method of Skakun N.P. and Oleynik A.M. To study the dose-dependence of the choleretic effect, the extracts of *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb were used in doses: 25 mg / 100 g; 50 mg / 100 g; 100 mg / 100 g. Intragastric administration of *Artemisia absinthium* L. herb extract caused pronounced stimulation of choleresis in rats. The strongest choleretic effect was observed with the introduction of *Artemisia absinthium* L. herb extract at a dose of 50 mg / kg of animal weight; bile secretion increased by 64.6%, which is 1.64 times

higher than in the control group of animals and exceeded the comparison drug "Flamin" by 19.2%.

Estimating the increase in the average rate of bile secretion over the entire observation period in relation to intact rats, the studied drugs can be arranged in descending order of the percentage increase as follows: *Artemisia absinthium* L. herb extract at a dose of 50 mg / kg (64.6%) → "Flamin" at a dose 50 mg / kg (45.4%) → *Artemisia absinthium* L. herb extract at a dose of 100 mg / kg (35.4%) → *Artemisia absinthium* L. herb extract at a dose of 25 mg / kg (27.3%).

The introduction of extracts of *Artemisia vulgaris* L. herb in the usual doses of 25, 50 and 100 mg / kg, respectively, contributed to a moderate stimulation of bile secretion in experimental animals, but the intensity of excretion was lower in comparison with the effect of the drug "Flamin".

The results show that *Artemisia absinthium* L. herb extract in a dose of 50 mg / kg had the most favorable effect on reducing the level of lithogenicity. It is confirmed by the highest cholate-cholesterol ratio – 40.95 ± 0.6 , that authentically differed from intact rats, exceeding their rate in 1.7 times.

The antitumor effect of *Artemisia vulgaris* L. herb extract and *Artemisia absinthium* L. herb extract on Ehrlich ascites carcinoma cells in mice was studied according to the method of Shrek R. A. (R. A. Schreck, 1961), that was proposed for the primary selection of substances with antitumor activity. The obtained data show that the most pronounced antitumor effect of *Artemisia absinthium* L. herb extract and *Artemisia vulgaris* L. herb extract was notable at a dose of 100 mg / kg of body weight of animals. The extract *Artemisia absinthium* L. herb at a dose of 100 mg / kg caused the death of 22.00% of cancer cells of Ehrlich tumor, and the extract of *Artemisia vulgaris* L. herb at a dose of 100 mg / kg caused the death of 23.50% of cancer cells of Ehrlich tumor. The established antitumor effect of *Artemisia* genus species herb extracts on cancer cells points to the further additional experimental studies.

While the study of antimicrobial activity, it was found that *Artemisia* L. herb extracts including *Artemisia absinthium* L. herb and *Artemisia vulgaris* L. herb

extracts show antimicrobial effect against rod-shaped, coccal microflora and yeast-like fungi. The antimicrobial activity of *Artemisia* genus species herb extracts directly depends on the concentration of ethanol as an extractant. 40% ethanol extracts showed minimal activity against all test cultures of microorganisms. 70% and 90% ethanol extracts of *Artemisia* L. herb inhibited the growth of both gram-positive (staphylococci, streptococci, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Key words: *Artemisia absinthium* L., *Artemisia vulgaris* L., herb, pharmacological study, choleric, hepatoprotective, gastroprotective, anti-anxiety, antidepressant, anti-inflammatory and antimicrobial activity.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ ФІТОЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА (огляд літератури)	31
1.1 Етіологія і патогенез токсичних уражень печінки та її зовнішньосекреторної функції	31
1.2 Сучасні погляди в етіології та патогенезі виразкової хвороби шлунка	37
1.3 Аналіз сучасного фармацевтичного ринку жовчогінних, гепато- та гастропротекторних засобів рослинного походження	41
1.3.1 Використання рослинних лікарських засобів при лікуванні захворювань печінки	41
1.3.2 Використання фітопрепаратів при лікуванні виразкової хвороби шлунка	43
1.4. Хімічний склад, фармакологічна дія та застосування в медицині рослин роду Полін	50
Висновки до розділу 1.....	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1 Характеристика об'єктів дослідження	65
2.2 Методи визначення біохімічних та гематологічних показників	66
2.3 Гістоморфологічні методи дослідження	68
2.4 Методи токсико-фармакологічного дослідження ..	68
2.4.1 Вивчення гострої та хронічної токсичності	69
2.4.2 Вивчення протизапальної активності	70
2.4.3 Дослідження противиразкової активності	73

2.4.4	Дослідження протипухлинної активності	74
2.4.5	Дослідження жовчогінної активності	75
2.4.6	Дослідження гепатопротекторної (антиоксидантної) активності	76
2.4.7	Дослідження протитривожних та антидепресивних властивостей	77
2.5	Дослідження антимікробної та протигрибкової активності	82
2.6	Фізичні, хімічні та технологічні методи	83
2.7	Статистична обробка результатів експериментів	83
РОЗДІЛ 3.	ОДЕРЖАННЯ І ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ	84
3.1	Опрацювання технології одержання екстрактів ...	84
3.2	Стандартизація екстрактів полину	87
3.3	Розробка складу та технології гранул з екстрактом трави полину звичайного	91
	Висновки до розділу 3.....	96
РОЗДІЛ 4.	ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ	98
4.1	Оцінка гострої токсичності	98
4.2	Дослідження хронічної токсичності	99
4.3	Динаміка біохімічних показників у крові	100
4.4	Динаміка гематологічних показників	103
4.5	Результати клінічного дослідження сечі при застосуванні екстрактів полину	105
4.6	Гістоморфологічне дослідження внутрішніх органів	107
	Висновки до розділу 4.....	110
РОЗДІЛ 5.	ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ	112

5.1	Дослідження противиразкової активності	112
5.2	Дослідження протизапальної активності екстрактів полину (моделі формалінового, карагенінового та зимозанового набряку)	119
5.3	Вивчення гепатопротекторної (антиоксидативної) активності	126
5.4	Дослідження протипухлинної активності	128
5.5	Дослідження жовчогінної активності	129
5.6	Дослідження протитривожної та антидепресивної дії	132
5.7	Дослідження антимікробної та протигрибкової активності	147
Висновки до розділу 5.....		159
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		164
ВИСНОВКИ		174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		178
ДОДАТКИ		212

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

A. – *Artemisia*;

H. – *Helicobacter*;

АлАТ – аланінамінотрансфераза;

АОС – ендогенна антиоксидантна система;

АсАТ – аспартатамінотрансфераза;

ВІ – виразковий індекс;

ВХШ – виразкова хвороба шлунка;

ДПК – дванадцятипала кишка;

ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди;

ІПП – інгібітори протонної помпи;

ЛП – лікарський препарат;

ЛФ – лужна фосфатаза;

МДА – малоновий діальдегід;

МЦ – метилцелюлоза;

п. – полин;

ПБ-4, ПБ-7, ПБ-9 – екстракти трави полину боже дерево (екстрагенти - 40 %, 70 % та 90 % етиловий спирт відповідно).

ПВ – пептична виразка;

ПВА – противиразкова активність;

ПВШ – пептидна виразка шлунка;

ПГ – простагландини;

ПГ-4, ПГ-7, ПГ-9 – екстракти трави полину гіркого (екстрагенти - 40 %, 70 % та 90 % етиловий спирт відповідно);

ПЗ-4, ПЗ-7, ПЗ-9 – екстракти трави полину звичайного (екстрагенти - 40 %, 70 % та 90 % етиловий спирт відповідно);

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;

СОД – супероксидисмутаза;

СОШ – слизова оболонка шлунка;

ТБК – тіобарбітурова кислота;

ХХК – холато-холестероловий коефіцієнт;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;

ШСЖ – швидкість секреції жовчі.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Однією з основних проблем охорони здоров'я є захворювання гепатобіліарної системи, зокрема гострі токсичні гепатити. Дана група захворювань займає значне місце в клініці внутрішніх хвороб та є однією з причин захворюваності та смертності населення. Отже, розробка нових лікарських засобів, які здатні захищати чи стабілізувати мембрани гепатоцитів, є актуальним завданням для медицини. Останнім часом помітно зросла увага до рослинних гепатопротекторів, які водночас впливають на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, діють м'яко, добре переносяться хворими, є економічно доступними.

Виразкова хвороба шлунка залишається однією з основних причин зниження якості життя, працездатності та розвитку ряду ускладнень, в тому числі ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч, які у ряді випадків призводять до летальних наслідків. Нерідко виразкова хвороба є причиною інвалідності. У зв'язку з цим виразкову хворобу відносять до важливих медико-соціальних проблем захворювань внутрішніх органів. Рослинні лікарські засоби вважаються альтернативними при лікуванні виразкової хвороби, або такими, що можуть доповнювати фармакотерапію ПВ. На даний час на фармацевтичному ринку України зареєстровано незначну кількість рослинних препаратів, які застосовують в гастроентерології.

Серед лікарських рослин виділяють види роду Полин, які застосовують в офіційній та народній медицині для збудження апетиту та як жовчогінні, антималярійні, протипухлинні, протизапальні та антимікробні засоби. Враховуючи розповсюдження видів роду Полин на території України, можливість їх культивування, актуальним є дослідження фармакологічних властивостей стандартизованих екстрактів видів роду Полин – полину гіркого (*Artemisia absinthium*), полину звичайного (*Artemisia vulgaris*), полину

лікарського (*Artemisia abrotanum*), як перспективних видів для медичного використання.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000956).

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи було вивчення фармакологічної активності розроблених екстрактів видів роду Полин та експериментальне обґрунтування їх застосування при захворюваннях гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз наукових першоджерел джерел щодо сучасного стану використання фітозасобів при лікуванні токсичного гепатиту та виразкової хвороби шлунку, хімічного складу та використання в медицині видів роду Полин;
- одержати та провести стандартизацію екстрактів видів роду Полин;
- визначити гостру і хронічну токсичність екстрактів видів роду Полин;
- дослідити противиразкову активність екстрактів видів роду Полин;
- встановити гепатопротекторну (антиоксидантну) активність екстрактів видів роду Полин;
- дослідити жовчогінну активність одержаних екстрактів;
- провести визначення протизапальної активності екстрактів видів роду Полин на моделях формалінового, зимозанового та карагенінового набряку;
- провести визначення протипухлинної активності одержаних екстрактів;

- дослідити протитривожну та антидепресивну активність одержаних екстрактів;
- визначити антимікробну активність екстрактів видів роду Полин.

Об'єкт дослідження. Пошук та створення лікарських засобів із рослинної сировини видів роду Полин.

Предмет дослідження. Токсичність, противираzkова, протизапальна, гепатопротекторна (антиоксидантна), протипухлинна, жовчогінна, протитривожна, антидепресивна, антимікробна активність екстрактів видів роду Полин.

Методи дослідження

Фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістоморфологічні, мікробіологічні, гематологічні, фізичні, хімічні, технологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено фармакологічне і фітохімічне дослідження екстрактів полину, проведена якісна і кількісна оцінка екстрактів. Виявлена залежність фармакологічної дії екстрактів від хімічного складу. Експериментально обґрунтовано ефективність застосування сухого екстракту трави полину гіркого (екстрагент – 70 % етанол) як жовчогінного, гепатопротекторного та протизапального засобу; а сухого екстракту трави полину звичайного (екстрагент – 70 % етанол) як гастропротекторного та заспокійливого засобу.

Експериментально вивчено гостру та хронічну токсичність екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, відсутність токсичної дії екстрактів в дозі у дозі 6000 мг/кг, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю. При тривалому введенні екстракту трави полину звичайного та гіркого не спостерігали змін показників життєво важливих систем, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

Встановлено, що екстракт полину звичайного у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противираzkову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом полину

гіркого (42,35 %), але вона була дещо нижчою як в препараті порівняння «Альтан» (75,29 %).

Екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність. Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного при експериментальному гепатиті супроводжувалося помітним зниженням активності АлАТ на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації і відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/хв•мг білка; зниженням рівня показників ТБК-реактантів в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин.

Проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного на трьох моделях запалення – при карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряку. При карагеніновому набряку на 5 годину експерименту екстракт ПГ-7 зменшував запалення на 32,18 %, а екстракт ПЗ-7 – на 27,76 %. При формаліновому набряку антиексудативна активність екстракту ПГ-7 проявлялася через 5 годин на рівні 38,38 %, а екстракту ПЗ-7 – на рівні 34,74 %. При зимозановому набряку антиексудативна активність екстрактів полинів максимально проявлялася на 3 годину і спадала до 5 години експерименту, що свідчить про раннє пригнічення активності медіаторів запалення. Екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють протизапальну активність внаслідок інгібування синтезу простагландинів та лейкотрієнів в осередку запалення.

При дослідженні протитривожної дії екстрактів встановлено, що найбільш виражену орієнтовно-дослідницьку активність проявляв екстракт ПЗ-7, який в дозі 25 мг/кг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Показник загальної рухової активності збільшувався в основному внаслідок великої кількості горизонтальних переміщень.

Дослідження протитривожної та антидепресивної дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого в тестах «Відкрите поле», «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Порсолта», «Чорно-біла камера» свідчать, що найкращі результати показує екстракт ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг маси тіла.

При дослідженні жовчовидільної функції печінки встановлено, що внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркого у дозі 50 мг/кг маси викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів (виділення жовчі зростало на 64,6 %, що у 1,64 раза вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %).

Протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей вивчали за методикою R. A. Schreck (1961), запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією. Отримані дані свідчать, що найбільш виражена протипухлинна дія екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного проявлялася в дозі 100 мг/кг маси тіла тварин. Екстракт трави п. гіркого в дозі 100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а екстракт п. звичайного в дозі 100 мг/кг – 23,50 %. Встановлена протипухлинна дія екстрактів трави полинів на ракові клітини зумовлює необхідність проведення подальших додаткових експериментальних досліджень.

При дослідженні антимікробної активності встановлено, що екстракти трави полинів виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грампозитивних (стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Новизну досліджень підтверджено та захищено патентами України на корисну модель «Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини» (№ 144565) та «Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини» (№ 146305).

Практичне значення отриманих результатів

Показана можливість використання в медичній практиці екстрактів полину, на основі двох видів сировини вибрано оптимальні екстракти як противиразкові та протизапальні засоби. Екстракт полину звичайного є перспективним джерело для одержання субстанції з противиразковою дією, екстракт полину гіркого – з гепатопротекторною дією. Обґрунтовано використання екстрактів полину гіркого та звичайного в якості потенційних гепатопротекторних та противиразкових засобів відповідно при лікуванні та профілактики захворювань ГБС та ШКТ.

За матеріалами дисертаційної роботи видано монографію «Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині», яку разом з іншими результатами досліджень впроваджено в навчальний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри фармакології та внутрішньої медицини № 3 ім. М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету; кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.М. Пирогова; кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету; кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету; кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (акти впровадження від 17.02.2021, 19.02.2021,

23.02.2021, 25.02.2021, 02.03.2021, 04.03.2021, 08.03.2021, 10.03.2021, 12.03.2018 р. відповідно) та практичну роботу ТОВ «Фітолік» (акт впровадження від 29.02.2021 р.).

Особистий внесок здобувача

Наукові дослідження проводилися при участі наукового керівника: постановка мети та задач, обговорення результатів, керівництво дослідженнями. Здобувачем самостійно виконано експериментальну частину дисертаційної роботи, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написані всі розділи дисертаційної роботи та сформульовані висновки. Здобувачем вищої освіти підготовлено та стандартизовано сухі екстракти з трави полину гіркого та полину звичайного для встановлення фармакологічної активності.

Аспірантом самостійно:

- вивчені, проаналізовані та узагальнені дані літератури з питань, що стосуються теми дисертації;
- одержано і стандартизовано екстракти полинів;
- визначено гостру і хронічну токсичність екстрактів полину;
- досліджено противиразкову активність екстрактів полину;
- визначено протизапальну активність екстрактів полину на моделях формалінового, зимозанового та карагенінового набряку;
- встановлено гепатопротекторну (антиоксидантну) активність екстрактів полину;
- визначено протипухлинну активність;
- досліджено жовчогінну активність екстрактів;
- досліджено протитривожну та антидепресивну активність екстрактів;
- визначено антимікробну та протигрибкову активність екстрактів полину.

Співавторами наукових праць є наукові керівники та науковці, які брали участь у проведенні досліджень.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: 80-й ювілейній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2011); 4-й науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); 81-й науково-практичній конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2012); XVII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Вода і здоров'я людини. До 150-річчя з дня народження В. І. Вернадського» (Ужгород, 2013); Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Актуальні питання збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2014 р.); 84-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, присвяченій 70-й річниці з дня заснування ІФНМУ “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2015); 7th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15) (Kosice, Slovakia, 2015); 85-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2016); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2016); IX міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Актуальні аспекти збереження здоров'я людини. До 30-річчя Чорнобильської катастрофи» (Ужгород, 2016); 8th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16) (Kosice, Slovakia, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка Г. О. Бабенка “Бабенківські читання” (Івано-Франківськ, 2017); III міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019); 88-й науково-практичній конференції студентів і

молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2019); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019); V Міжнародній науково-практичній конференції “Стан і перспективи харчової науки та промисловості” (Тернопіль, 2019); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020); Науково-практичній конференції з міжнародною участю присвячена пам’яті академіка Г. О. Бабенка “Бабенківські читання” (Івано-Франківськ, 2019); V міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2021).

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 233 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 163 сторінки), вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, експериментальної частини, яка містить розділ з описом об’єктів і методів дослідження та три розділи з результатами експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертацію ілюстровано 10 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел містить 299 найменувань, з яких 154 кирилицею та 145 латиною.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ ФІТОЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА (огляд літератури)

1.1 Етіологія і патогенез токсичних уражень печінки та її зовнішньосекреторної функції

Однією з основних проблем охорони здоров'я є захворювання гепатобіліарної системи, зокрема гострі токсичні гепатити. Дана група захворювань займає значне місце в клініці внутрішніх хвороб та є однією з причин захворюваності та смертності населення. ВООЗ розглядає хвороби печінки як серйозну проблему охорони здоров'я населення, що пов'язано з їх значним поширенням у світі, тривалим перебігом, несприятливими наслідками. Крім того, встановлено що захворювання гепатобіліарної системи найчастіше виявляють в осіб працездатного віку [1 - 3].

Печінка відіграє провідну роль у регуляції обміну речовин, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків. В результаті чого печінка стає об'єктом впливу сторонніх сполук і хімічних засобів, оскільки більшість токсикантів мають гепатотропну спрямованість своєї токсичної дії або ж метаболізуються в ній. Пошкодження печінки викликають серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації та антимікробного захисту [4].

Токсичні ураження печінки виникають у разі впливу на організм гепатотоксичних чинників, а саме: промислові отрути (CCl_4 , фосфор, свинець, бензол, миш'як, різні пестициди), медикаменти, відходи від виготовлення продуктів сільського господарства та отрути тваринного і рослинного походження (фалотоксини блідої поганки та ін.) [5]. Ендогенними чинниками, що сприяють виникненню токсичних гепатитів, є генетична схильність, стать, вік, вагітність, стрес, дефіцит N-ацетилтрансферази, супутні захворювання печінки, а також мікробні токсини, продукти розпаду тканин (при злоякісних

пухлинах, опіках та ін.). Неконтрольоване використання антибіотиків, забруднення навколишнього середовища, широке застосування хімічних засобів у побуті також загострює проблему несприятливого впливу екзогенних чинників на організм [4 – 8].

Однією із найважливіших проблем гепатології є ураження печінки медикаментами [9]. Однією з причин трансплантації печінки в країнах Європи та США є гострі гепатотоксичні реакції на лікарські засоби. Це пов'язують зі спрощенням доступу населення до лікарських засобів та збільшенням кількості безрецептурних препаратів. В Україні також зростає проблема токсичних ефектів лікарських препаратів внаслідок широкого та часто безконтрольного застосування ліків, а також індивідуальної непереносимості медикаментів [6, 10].

Серед безрецептурних лікарських засобів гепатотоксичність проявляють нестероїдні протизапальні лікарські засоби (парацетамол, німесулід, ібупрофен та інші), які є частовживаними. Серед них вирізняється парацетамол (ацетамінофен), який застосовують мільйони людей як монопрепарат, так і в складі комбінованих препаратів [9 – 11].

Пошкодження печінки досить часто спостерігається при тривалому курсовому застосуванні таких рецептурних засобів: туберкулоstaticів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід), цитостатиків (метотрексат), статинів (ловастатин, флувастатин, аторвастатин, правастатин) [10, 12 – 16].

Гепатотоксичну дію мають антибіотики, зокрема еритроміцин, напівсинтетичні пеніциліни, ципрофлоксацин, рифампіцин та інші, а також комбіновані засоби, що містять клавулонову кислоту проявляють більшу гепатотоксичність [17].

До інших лікарських засобів, що спричиняють токсичні ураження печінки належать протигрибкові препарати (флуконазол, ітраконазол, амфотерицин В, каспофунгін), антиретровірусні засоби, стероїдні препарати [18]. Токсичні гепатити є одним із найсерйозніших ускладнень у пацієнтів, яким проводять хімієтерапію [4].

Розрізняють два типи гепатотоксичності: внутрішні або фармакологічні реакції, які є дозозалежними та передбачуваними (зустрічаються рідко) (тип А) та ідіосинкратичні, які не є дозозалежними та є непередбачуваними (зустрічаються часто) (тип В) [19, 20].

Гепатотоксичність типу А має добре вивчений механізм - це пряме пошкодження тканини печінки чи блокування метаболічного процесу. Цей тип виникає при перевищенні певного порогу токсичності. Токсичність парацетамолу зумовлена саме цим механізмом. Тетрахлорид свинцю зазвичай використовується для того, щоб викликати гостре пошкодження печінки типу А на тваринних моделях.

Ідіосинкратичне пошкодження (тип В) є непередбачуваним, не залежить від дози, має різний латентний період у різних осіб і його не можна відтворити при дослідах на тваринах [21]. Ідіосинкратична токсичність призвела до вилучення з ринку деяких препаратів після успішно проведених клінічних досліджень та років застосування у клінічній практиці. Трогліказон та Тровафлаксацин – два приклади ідіосинкратичних гепатотоксинів, що були виведені з ринку FDA.

Метаболізм лікарських препаратів у печінці відбувається у три фази.

1 фаза – утворення полярних груп шляхом гідроксилування. За участю оксидазної системи цитохрому Р-450 відбувається перетворення лікарських препаратів в більш чи менш активні гідрофільні метаболіти.

2 фаза – кон'югація метаболітів першої фази з глутатіоном, сульфатом, глюкуронідом та утворення нетоксичних гідрофільних сполук.

3 фаза – активний транспорт кон'югованих лікарських метаболітів та їх виділення з жовчю та сечею [9, 22].

Важливу роль в токсичності лікарських засобів відіграють три характеристики системи Р-450 [23]:

1. Генетична різноманітність. Кожен з білків Р-450 унікальний і це пояснює відмінності у метаболізмі ліків між різними людьми.

2. Зміна активності ферментів. Багато речовин можуть впливати на ферментативний механізм Р-450. Речовини, що модифікують фермент цитохрому Р-450 називають інгібіторами або індукторами в залежності від підвищення чи зниження активності ферменту під їх дією.

3. Конкурентне гальмування. Деякі речовини можуть володіти однаковою специфічністю Р-450, таким чином конкурентно блокувати їх біотрансформацію. Це може призвести до накопичення речовини, яка б мала трансформуватися ферментом.

Метаболіти, що утворюються у печінці в результаті біотрансформації можуть викликати пошкодження печінки через формування токсичних чи реактивних речовин, таких як електрофільні реагенти чи вільні радикали, і таким чином, викликати некроз або апоптоз, або ж обидва види пошкоджень. Основними механізмами ушкодження печінки є:

- Мітохондріальна дисфункція: може бути викликана перериванням β -окисненням ліпідів. Збільшення проникності мітохондріальних мембран може призвести до апоптозу, а розрив мембрани призводить до зниження рівня АТФ та подальшого некрозу, порушення функції призводить до абнормального накопичення ліпідів, тому може викликати стеатоз.

- Імунна відповідь: приписується утворенню нових антигенів, що пояснює ідіосинкратичну гепатотоксичність. До того, вироблення антитіл може супроводжуватись наявністю запальних клітин, таких як нейтрофіли та лімфоцити.

- Пероксидне окиснення ліпідів: виникає унаслідок взаємодії між вільними радикалами та жирними кислотами мембрани клітин, метаболіти цих реакцій можуть викликати пряме пошкодження ДНК та загибель клітини.

Виділяють три типи пошкодження, що класифікують за змінами у біологічному аналізі крові [24]:

- Гепатоцелюлярне пошкодження характеризується пошкодженням гепатоцитів, що проявляється підвищенням рівня АЛТ більше ніж у 2 рази від

норми або ж підвищенням співвідношення АЛТ/лужна фосфатаза більше ніж або рівне 5;

- Холестатичне пошкодження є присутнім у холангіоцитах, коли рівень лужної фосфатази крові є підвищеним у 2 рази від норми чи співвідношення АЛТ/лужна фосфатаза більше ніж 2;

- Змішане ураження характеризується підвищенням АЛТ та лужної фосфатази крові більше, ніж у 2 рази від норми чи співвідношенням АЛТ/лужна фосфатаза у межі між 2 і 5.

Нижче наведені гістологічні патерни пошкодження печінки [25, 26]:

- Зональний некроз. Найбільш частий тип медикаментозного некрозу, при якому пошкодження, в основному, обмежується певною зоною долі печінки. Це може проявляти як безклінічним перебігом, так і серйозним порушенням функції печінки, що веде до гострої печінкової недостатності. Чинниками, до прикладу, є парацетамол та чотирихлористий вуглець.

- Гепатит. Гепатоцелюлярний некроз супроводжується інфільтрацією тканини печінки запальними клітинами. Гістологічно може бути подібним на вірусний гепатит (у разі ушкоджень, викликаних галотаном, ізоніазидом, фенотіоном), вогнищеве ушкодження з ділянками некрозу та лімфоцитарною інфільтрацією (передозування ацетилсаліциловою кислотою), хронічний гепатит, що є подібним гістологічно на аутоімунний (викликаний метилдопою, диклофенаком).

- Холестаз. Пошкодження печінки призводить до порушення відтоку жовчі. Гістологічне дослідження може показати запалення (холестатичний гепатит) або ж проходити без запалення паренхіми. В рідкісних випадках він може викликати ознаки, що подібні на первинний біліарний цироз. До причин належать оральні контрацептиви, аллопуринол, стероїди, карбамазепін, хлорпромазин.

- Стеатоз. Гепатотоксичність може проявлятися накопиченням тригліцеридів, що призводить до мікроезичулярної чи макроезичулярної

зміни тканини печінки. Причини: ацетилсаліцилова кислота, кетопрофен, тетрациклін, ацетамінофен, аміодарон, кортикостероїди, тамоксифен.

- Гранульома. Медикаментозні гранульоми печінки, зазвичай, супроводжуються гранульомами в інших тканинах і пацієнти мають ознаки системного васкуліту та гіперчутливості. Причинами є алопуринол, фенотіон, хінін, пеніцилін, хінідин.
- Судинні ураження печінки. Виникають у випадку ушкодження ендотелію судин. До них відносять венооклюзійну хворобу, що виникає при застосуванні хімієтерапії, пеліозний гепатит при вживанні анаболічних стероїдів.
- Новоутворення. Виникають при тривалій дії на організм деяких ліків та токсинів. Зазвичай повідомляється про гепатоцелюлярну карциному, ангіосаркому та аденому печінки. Причини: вінілхлорид, комбіновані оральні контрацептиви, арсен, торотраст, анаболічні стероїди.

Надмірне вживання алкоголю викликає різні форми ушкодження печінки – від жирової інфільтрації до алкогольного цирозу. В основі цих ушкоджень лежить активація вільнорадикальних процесів, що викликають дистрофічні та альтернативні зміни; «оксидативний стрес» – метаболічні порушення окисно-відновних процесів; запалення, активація процесів фіброгенезу, посилення колагенезу та стимуляція канцерогенезу. Основними клінічними формами є: гострий алкогольний гепатит, хронічний алкогольний гепатит, стеатоз і цироз [27, 28].

Діагностика токсичного гепатиту в клінічній практиці залишається великою проблемою через відсутність надійних маркерів. Багато інших станів призводять до подібних клінічних, а також патологічних картин. Щоб діагностувати гепатотоксичність необхідно встановити причинно-наслідковий зв'язок між дією токсину чи препарату і наступним пошкодженням печінки, але це може бути складним завданням, особливо при підозрі на ідіосинкратичну реакцію. Одночасне застосування декількох препаратів може ускладнити ситуацію. Як у випадку ацетамінофену, набагато простіше виявити дозозалежну фармакологічну гепатотоксичність. Було запропоновано декілька клінічних шкал, таких як шкала CIO SM/RUCAM і критерії Maria і Victorino.

При діагностиці необхідно враховувати хронологію виникнення та регресу симптоматики при відміні токсичного фактора, можливий розвиток ускладнень та рецидивів при повторній дії токсичного етіологічного фактора [29 – 31].

За даними літератури, гострий токсичний гепатит характеризується гострим початком з ознобом, фебрильною лихоманкою, поліморфними висипаннями на шкірі, болем у суглобах, сверблячкою, нудотою та анорексією. Пізніше спостерігається посилення іктеричності шкіри та слизових оболонок, потемніння сечі, болісність та збільшення розмірів печінки [8].

При підозрі на медикаментозний гепатит досліджуються біохімічні проби печінки, серед яких підвищується активність трансаміназ (АсАТ, АлАТ) і ЛФ, рівень білірубіну, фракцій глобулінів. Здійснюється дослідження коагулограми, загального аналізу сечі та крові, копрограми [32, 33]. У процесі діагностики медикаментозного гепатиту необхідно виключити вірусний гепатит, жовчнокам'яну хворобу, пухлини печінки, рак підшлункової залози [30].

Печінка належить до органів, здатних до регенерації після пошкоджень завдяки клітинній кооперації, наявності молекулярних механізмів відновлення і синтезу ряду речовин протекторної природи [34, 35].

Тому актуальним є розробка нових лікарських засобів, які здатні захищати чи стабілізувати мембрани гепатоцитів. Перспективним джерелом для одержання лікарських засобів з гепатопротекторною активністю є лікарська рослинна сировина, оскільки попит на застосування фітопрепаратів в медичній практиці, зокрема в гастроентерології, постійно зростає.

1.2 Сучасні погляди в етіології та патогенезі виразкової хвороби шлунка

ВХШ – хронічне рецидивуюче захворювання, що протікає з чергуванням періодів загострення і ремісії, основною ознакою якого є утворення дефекту (виразки) в стінці шлунка, яка проникає в підслизовий шар [36, 37].

Поширеність ПВ серед дорослого населення складає в різних країнах від 5 до 15 % (в середньому 7 - 10 %). В Україні у структурі поширеності

захворювань органів травлення на ПВШ та ДПК припадає 12,8 %. Виразки ДПК зустрічаються в 4 рази частіше, ніж виразки шлунка. Частота виникнення дуоденальних виразок у чоловіків є набагато вищою, ніж у жінок, а частота виникнення виразки шлунка майже однакова серед чоловіків і жінок [38 – 42].

Виразкова хвороба шлунка залишається однією з основних причин зниження якості життя, працездатності та розвитку ряду ускладнень, в тому числі ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч, які у ряді випадків призводять до летальних наслідків. Нерідко виразкова хвороба є причиною інвалідності. У зв'язку з цим виразкову хворобу відносять до важливих медико-соціальних проблем захворювань внутрішніх органів [43 – 46].

Частота ВХШ та її ускладнень у різних країнах світу відрізняється і змінилася протягом останніх десятиліть, що пов'язано з виявленням *H. pylori* як основного етіологічного фактора патогенезу захворювання, а також зростаючим застосуванням НПЗЗ [38, 39, 46 – 48].

Основою всіх кислотозалежних станів є збільшення продукції хлористоводневої кислоти та її агресивний вплив на слизову оболонку ШКТ. На ряду із підвищеною кислотністю провідним етіологічним фактором розвитку ВХШ та ДПК визнано інфікування *H. pylori* (приблизно 80 % випадків виразки шлунка та приблизно 95 % випадків виразки ДПК), а також використання НПЗЗ (приблизно 20 % випадків виразки шлунка та приблизно 5 % випадків виразки ДПК). Причинами розвитку гастродуоденальної виразки можуть бути приймання інгібіторів агрегації тромбоцитів, васкуліти, вірусні інфекції, нейроендокринні пухлини (гастриноми) та ішемії. Виразка внаслідок цитомегаловірусної інфекції часто спостерігається у ВІЛ-інфікованих, імунокомпетентних пацієнтів, а також осіб після трансплантації [36, 37, 42, 43, 46, 49 – 52].

Не зважаючи на провідну роль підвищеної кислотності та інфікування *H. pylori*, в цілому ВХШ та ДПК є поліетіологічними захворюваннями. Цілий ряд екзогенних і ендогенних факторів, у тому числі генетично детермінованих (збільшення маси обкладових клітин; підвищене вивільнення гастрину, дефіцит інгібіторів трипсину), призводить до виразок гастродуоденальної зони [37, 53].

Значна кількість науковців дотримуються думки, що в основі патогенезу ВХШ та ДПК є порушення балансу між факторами агресії (гіперпродукція хлористоводневої кислоти, порушення моторики ШКТ, інфікування *H. pylori*, стрес, вплив ульцерогенних речовин на СОШ) та захисту (секреція слизу, продукція бікарбонатів та ПГ клітинами СОШ, активна регенерація епітеліальних клітин, їх достатнє кровопостачання) – так звані терези Шея [53].

Ряд вчених вважає, що ВХШ виникає на тлі попереднього гастриту і (або) дуоденіту, що розглядаються, як «передхвороби» [54, 55]. Є дані про високу захворюваність на виразкову хворобу при серцевій і легеневій недостатності [56, 57].

При психоемоційному напруженні підвищується тонус блукаючого нерва, що, зі свого боку, призводить до посилення виділення шлункового соку і секреції HCl і, врешті-решт, до пошкодження СОШ і виникнення ерозії та/або виразки. При цьому посилюється вивільнення глюкокортикоїдів, що пригнічують регенерацію слизової та синтез муцину [57, 58].

Серед учених існує думка, що приймання грубої їжі травмує слизову, особливо у ділянці малої кривизни шлунка, і в поєднанні зі стимулюванням шлункової секреції деякими харчовими речовинами може спричиняти утворення виразок. Крім того, в наукових працях є численні дані про те, що порушення звичного ритму харчування, неякісне пережовування їжі і якісний характер харчування (раціони з низьким вмістом білків, жирів, вітамінів) сприяють виникненню виразкових дефектів [59 – 63].

Виразка часто виникає при хронічному зловживанні алкоголем та нікотинном. Певну роль у розвитку захворювання відводять зловживанню кавою і міцним чаєм. Вважається, що кофеїн підсилює виділення HCl, зокрема шляхом стимуляції вироблення і звільнення гастрину, та підвищує агресивність кислотного-пептичного фактора [64 – 67].

Ульцерогенний ефект нікотину пояснюють його пригнічувальним впливом на секрецію бікарбонату Na шлунком і підшлунковою залозою, на виділення бікарбонату жовчю і на слизоутворення, а також стимулювальною

дією на вироблення HCl і пепсину [67, 68]. Крім того, нікотин сприяє евакуації харчових мас зі шлунка і виникненню біліарного рефлюксу.

Багато ліків призводять до виразкоутворення. До них належать: НПЗЗ, глюкокортикоїди, резерпін та ін. Одним із механізмів є посилення кислотно-пептичної агресії, причому в деяких препаратах цей ефект може бути вторинним, опосередкованим гіперплазією G-клітин і виробленням гастрину (глюкокортикоїди), мобілізацією фізіологічно активних речовин (гістамін, серотонін, катехоламіни), що призводить до гіперсекреції та різноманітних трофічних порушень (глюкокортикоїди, резерпін). Багато ліків пригнічують вироблення слизу і змінюють його якісний склад (глюкокортикоїди, індометацин, фенілбутазон), розчиняють ліпіди глікокаліксу, сприяють зворотній дифузії іонів H^+ у СОШ, знижують синтез ендогенних простагландинів, порушують процеси регенерації [69 – 71].

Збільшення продукції HCl, що секретується парієтальними (обкладковими) клітинами тіла і дна шлунка, пов'язують зі збільшенням числа парієтальних клітин, зростанням їх чутливості до гістаміну і гастрину, підвищенням тонуусу вагуса, зростанням вироблення гастрину G-клітинами шлунка, порушенням утворення в антральному відділі шлунка соматостатину. ВХШ є в цілому мультифакторним захворюванням із полігенним типом успадкування – хворобою зі спадковою схильністю. Роль спадкового чинника підтверджується високою частотою виникнення виразкової хвороби у близьких родичів [67, 72 – 74].

Отже, патогенез ПВШ зводиться до порушення рівноваги між факторами кислотно-пептичної агресії, які травмують слизову, і захисними можливостями слизової оболонки шлунка.

Багатофакторність причин і умов виникнення виразки шлунка вимагає різноманітних варіантів терапевтичних впливів на різні патогенетичні ланки цього захворювання.

Попри великий досвід досконального вивчення ВХ, проблема її фармакотерапії залишається актуальною і до теперішнього часу [75, 76].

1.3 Аналіз сучасного фармацевтичного ринку жовчогінних, гепато- та гастропротекторних засобів рослинного походження

На сьогодні у медичній практиці використовують близько 300 видів лікарських рослин, а на їх основі розроблено до 700 фітопрепаратів. А в народній медицині перелік застосовуваних рослин є значно більшим. Близько 40 % ЛП одержують з лікарських рослин з високим вмістом ефірних олій, органічних кислот, вітамінів, танінів, слизу, флавоноїдів, алкалоїдів тощо [77, 78]. У рослинах БАР знаходяться в оптимальних співвідношеннях, тому фітозасоби виявляють полівалентну дію, що особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань [79, 80]. Найвагомішою перевагою фітотерапії є м'яка дія, мінімальна кількість побічних ефектів, особливо при довготривалому їх застосуванні [81].

1.3.1 Використання рослинних лікарських засобів при лікуванні захворювань печінки

Останнім часом помітно зросла зацікавленість до рослинних гепатопротекторів, оскільки фітогепатопротектори мають багато переваг перед синтетичними препаратами: вони впливають одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, діють м'яко, добре переносяться хворими, є економічно доступними.

Група гепатопротекторів рослинного походження є найчисленнішою і становить 52 % від загальної кількості лікарських препаратів рослинного походження. Серед цієї групи засобів найкраще вивчені препарати розторопші плямистої (*Silybum marianum*), яка містить у своєму складі силімарин, основними біофлавоноїдами якого є силібінін, силідіанін, силіхристин, ізосилібінін А і В, ізосиліхристин і таксофолін. Найбільш активним компонентом силімаринової суміші є силібінін, який підвищує захист печінки від окисного стресу, шляхом збільшення відновленого глутатіону в органі, тим самим підтримуючи її нормальну детоксикаційну функцію [82 – 89].

Препарати розторопші плямистої проявляють антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протизапальну, репаративну, антифібротичну активність, а також знижують проникність капілярів. Їх доцільно призначати хворим з алкогольними, токсичними та медикаментозними гепатитами [90]. Широкого застосування знайшов препарат Кверцетин. Він впливає на ензимні системи, імунні та обмінні процеси в організмі, викликає гіполіпідемічний, гіпоазотемічний та гіпоглікемічний ефекти. У літературі наведено дані про інгібувальну дію біофлавоноїдів, у тому числі та кверцетину, на активність багатьох ензимів: кіназ, фосфоліпаз A2 та C типів, Na-K-АТФаз, Ca^{2+} -АТФаз, ліпооксигеназ, циклооксигеназ, фосфодієстераз та ін. Представляють інтерес також антигістамінні та антиоксидантні властивості кверцетину [91 – 93].

Гепатопротекторні властивості проявляють препарати й інших рослин. Одним із них є екстракт листя артишоку (*Cynara scolymus*), який чинить гепатопротекторну активність внаслідок наявності у своєму складі флавоноїдів, фенолокіслот та сесквітерпенлактону. Екстракт листя артишоку впливає на функціональну активність клітин печінки та підвищує антитоксичну функцію органу. Сухий екстракт листя артишоку є діючою речовиною багатьох препаратів. Колективом авторів вивчено гепатопротекторні властивості комплексного поліекстракту «Фламікар» із плодів горобини звичайної (*Sorbus aucuparia*), який містить у своєму складі комплекс БАР: поліфеноли, полісахариди, 16 амінокислот, поліненасичені жирні кислоти, каротиноїди та мінеральні речовини. Доведено гепатопротекторні властивості гідрофільної та ліпофільної субстанцій аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa*), досвід застосування препаратів з якої при патологіях гепатобіліарної системи є відомим у медичній практиці [94, 95].

Препарати на основі олії насіння гарбуза позиціюють, як лікарські засоби, що проявляють гепатопротекторну, жовчогінну, та протизапальну фармакологічні активності. Олія насіння гарбуза (*Cucurbita pepo*) має багатий склад БАР, серед яких флавоноїди, каротиноїди, вітаміни, токофероли, фосфоліпіди тощо [96, 97]. Антиоксидантна дія фенольних сполук обумовлена

їх протирадикальними властивостями. Рослинні антиоксиданти разом із захисною антиоксидантною системою організму пригнічують реакції ПОЛ шляхом «гасіння» вільних радикалів. Таким чином, вони захищають від ушкоджень мембрани клітин, мітохондрій, лізосом та проявляють в цілому цитопротекторний ефект [98].

Натуральні антиоксиданти отримують з овочів, фруктів, екстрактів зернових культур і трав. До них належать зелений чай, часник, розмарин, грейпфрут, куркума, кава, шоколад, екстракти гінкго білоба, виноградних кісточок та лимонник китайський [99, 100]. Антиоксидантна активність характерна і для БАР таких рослин: плодів горобини, калини, брусниці, чорної смородини, шавлії, м'яти, чебрецю, солодки, обліпихи тощо [95, 101].

Вагоме місце у лікуванні захворювань печінки займають препарати, які вміщують ЕФЛ, призначення яких називають «мембранною терапією». ЕФЛ є джерелом таких біологічно активних речовин, як холін, фосфор та поліненасичені жирні кислоти. Основні функції фосфоліпідів полягають у стимулюванні активності різних ензимних систем, відновленні структурної функції та зупинення процесів деструкції клітинних мембран, участь у процесах молекулярного транспорту, підвищення метаболічного, енергетичного, детоксикаційного та екскреторного потенціалу мембран [102 – 104]. Основу гепатопротекторної активності есенціальних фосфоліпідів становить інгібування ними процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження швидкості утворення вільних радикалів, внаслідок відновлення поліненасичених жирних кислот у зовнішній мембрані гепатоцитів, тим самим зменшуючи до них доступ кисню.

1.3.2 Використання фітопрепаратів при лікуванні виразкової хвороби шлунка

Головний принцип лікування ПВШ, асоційованої з *H. Pylori* – принцип ерадикації, для чого застосовують антибіотики групи пеніцилінів

(амоксацилін), макролідів (кларитроміцин), фторхінолони (левофлоксацин), тетрацикліни (тетрациклін) та антипротозойні засоби (метронідазол, тинідазол) та їх комбінації [105 – 108]. «Золотим стандартом» антисекреторної терапії та невіддільною складовою практично всіх сучасних схем антихелікобактерної терапії є ІПП: омепразол, пантапрозол, лансопрозол, рабепразол, езомепразол, декслансопрозол [108, 109]. Але тривале застосування призводить до розвитку побічних реакцій: підвищення ламкості кісток [110], м'язових спазмів, нерегулярного серцебиття та розвитку анемії у зв'язку із порушенням абсорбції іонів Ca_{2+} , Mg_{2+} , Fe_{2+} і вітамінну B_{12} відповідно при зниженні кислотності шлунка [111].

Тому, рослинні ЛЗ вважаються альтернативними при лікуванні виразкової хвороби, або такими, що можуть доповнювати фармакотерапію ПВ. На даний час на фармацевтичному ринку України зареєстровано незначну кількість рослинних препаратів, які застосовують в гастроентерології (табл. 1.1).

Фітозасоби, як комбіновані, так і монопрепарати, які містять окремі БАР, знаходять широке застосування в гастроентерології: сприяють нормалізації апетиту, покращують травлення, нормалізують секрецію, зменшують проникність мембран епітеліоцитів, відновлюють дефіцит вітамінів, мікроелементів та мінеральних речовин, а також сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишківника і ліквідації явищ дисбіозу.

Позитивний вплив рослинних ЛЗ на нервову та ендокринну системи сприяє покращенню трофіки слизової оболонки ШКТ та фізіологічної корекції процесів травлення, що зумовлює їх застосування в гастроентерології [112 – 117]. Становлять інтерес рослини (нагідки лікарські, деревій звичайний, звіробій звичайний, чортополох звичайний, лопух великий, алое деревоподібне, солодка гола, капуста городня, липа серцелиста, живокіст лікарський, чистотіл звичайний тощо), дія яких спрямована на підвищення регенеративних та репаративних властивостей тканин внаслідок поліпшення кровотоку в них, стимуляції обмінних процесів та активації грануляції та епітелізації [118 – 123].

Таблиця 1.1

Перелік гастропротекторних засобів на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Назва лікарського препарату	Діюча речовина	Фармакологічна дія	Застосування
1	2	3	4	5
1	Альтан, таблетки, 10 мг (Україна)	речовини поліфенольної природи – похідних елаготанінів (елагова та галова кислоти, етилгалат, альнітаніни), отриманий із шишок вільхи клейкої та вільхи сірої	Гастропротекторна та противиразкова дія	Гастрити (незалежно від характеру порушень кислотоутворювальної функції шлунка); хронічні гастродуоденіти; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки; колітів та ентероколітів
2	Вікалін, таблетки (Україна)	Вісмуту нітрат основний, магнію карбонат основний, натрію гідрокарбонат, кора крушини в порошку, кореневища аїру в порошку, рутин, келіну	Антацидна, в'язуча, капіляррозміцнююча, спазмолітична, слабка проносна	Функціональна диспепсія, гіперацидний гастрит, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки
3	Вікаїр, таблетки (Україна)	Вісмуту нітрат основний, магнію карбонат, натрію гідрокарбонат, кора крушини в порошку, кореневища аїру	Спазмолітична, антацидна, в'язуча, послаблююча дія	Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, гіперацидні гастрити
4	Насіння льону, пачки по 100 г, 200 г (Україна)	Насіння льону	Обволікаюча, протизапальна і легка проносна дію,	Захворювання слизових оболонок травного тракту (ентерити, коліти, езофагіти, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки)
5	Олія обліпихи, 50 мл (Україна)	Олія плодів обліпихи	Регенеративна, антибактеріальна, жовчогінна, обволікаюча дія	У складі комплексного лікування патології стравоходу, виразкової хвороби шлунка й дванадцятипалої кишки

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
6	Стилен таблетки 60 мг (Корея)	Екстракт листя полину <i>Artemisiae argyi</i> , м'який (20:1)	Регенеративна, протизапальна, секреторна	Ураження слизової оболонки шлунка (ерозії, геморагії, гіперемія, набряк) при гострих і хронічних гастритах; гастритах, викликаних інфекцією <i>Helicobacter pylori</i> . Профілактика гастритів, викликаних вживанням нестероїдних протизапальних засобів
7	Олія шипшини 100 мл (Україна)	Олія плодів шипшини	Регенеративна, протизапальна	При захворюваннях печінки, жовчного міхура, виразці шлунка і 12-палої кишки; при неспецифічному виразковому коліті (в клізмах)
8	Рекутан 100 мл (Україна)	Квітів ромашки екстракт рідкий	Протизапальна (пригнічує ексудативні процеси), ранозагоювальна (стимулює регенерацію тканин), антисептична	При хронічному гастриті, коліті, ентероколіті, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки
9	Гастрофіт, збір, (Україна)	Солодки корені, софори японської плоди, алтеї корені, кропиви листя, м'яти перцевої листя, нагідок квітки, ромашки квітки, цимну піщаного квітки, шипшини плоди, айру корені, бузини квітки, деревію трава, звіробою трава, шавлії лікарської листя, полину гіркого трава	Спазмолітична, репаративна, регулює функції травного тракту, нормалізує моторику кишківника, жовчогінна, вітрогінна	Хронічний гастрит зі збереженою або зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка; функціональна диспепсія; дуоденіт; профілактика рецидивів та у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, коліту

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
10	Кверцетин, гранули (Україна)	Кверцетин	Капіляростабілізуюча, противиразкова (у разі застосування нестероїдних протизапальних засобів), радіопротекторна, репаративна	Для запобігання ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів травного тракту, спричинених вживанням нестероїдних протизапальних засобів
11	Гастрофіт, таблетки, 0,85 г (Україна)	Корені алтеї, кореневища перстачу, листя подорожника, корені солодки, трава кропиви собачої, трава деревію, квітки нагідок, квітки ромашки, кореневища айру	Спазмолітична, репаративна, протизапальна, регулює функції травного тракту, нормалізує моторику кишківника, жовчогінна	Для профілактики і в комплексній терапії гастриту, дуоденіту, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, коліту і ентероколіту; для зняття симптомів функціональної диспепсії, регуляції моторики шлунка і кишківника, нормалізації стільця
12	Плантаглюцид, гранули, пак 1 г, 2 г (Україна)	суміш полісахаридів листя подорожника великого	Посилює секрецію шлункового соку, підвищує його кислотність; протизапальна, в'язуча та антисептична	Гіпоацидний гастрит (лікування і профілактика рецидивів); розлади травлення, зумовлені зниженою кислотністю шлункового соку
13	Шлунковий збір № 3	Крушини кора, кропиви листя, м'яти перцевої листя, валеріани кореневищ з коренями, лепехи кореневища	Легка проносна, спазмолітична, седативна, протизапальна, жовчогінна; регулювальний вплив моторику шлунково-кишкового тракту	Спазми шлунково-кишкового тракту, хронічні гастрити та холецистити, дискінезії жовчних шляхів, запори – у складі комплексної терапії
14	Фітогастрол збір по 1,5 г філ.-пак. (Україна)	Ромашки квітки, м'яти перцевої листя, кропу пахучого плоди, лепехи кореневища, солодки корені	Спазмолітична, протизапальна, жовчогінна, обволікаюча, вітрогінна, нормалізує секрецію шлункових залоз	Гастрит, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишківника

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
15	Фітулвент фітобальзам бальзам, 500 мл (Україна)	Екстракт рідкий (1:29,4) із суміші лікарської рослинної сировини: кори дуба, валеріани коренів, квіток ромашки, звіробою трави, деревію трави, трави чебрецю звичайного, глоду плодів	Седативна, антисептична, жовчогінна, репаративна, антибродильна, спазмолітична щодо гладеньких м'язів кишківника, сечовивідних та жовчовивідних шляхів, нормалізує секрецію шлункових залоз, усуває метеоризм	Неврози різного генезу, хронічні гастрити, дискінезія жовчного міхура і жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом

При загостренні ПВШ здавна в народній медицині використовують коріння айру болотного, алтеї лікарської, листя горіха волоського, сухоцвіту болотного, суцвіття липи серцелистої, що виявляють гастропротекторну дію внаслідок антацидних та обволікаючих властивостей, а також стимулюють продукцію захисного слизу з одночасним посиленням процесів регенерації та диференціювання епітелію [122, 124]. При зменшенні виразності гострих запальних явищ позитивний терапевтичний ефект виявляють гастропротектори з регенерувальною дією у поєднанні з рослинами-стимуляторами секреторної активності травних залоз: смородина чорна, капуста броколі, суниця лісова, звіробій звичайний, золототисячник малий, рутка аптечна, чистотіл звичайний, солодка гола, береза повисла, оман високий, живокіст лікарський [125]. Для попередження хронізації ПВШ та ДПК, незалежно від фази захворювання та локалізації виразки, можна використовувати лікарські рослини, які сприяють усуненню астеновегетативного синдрому (валеріана лікарська, хміль звичайний, меліса лікарська, пасифлора інкарнатна, синюха блакитна, кропива собача, сухоцвіт болотний). Для симптоматичного усунення спазмів на різних ділянках ШКТ при вираженому больовому синдромі широко використовують наступні лікарські рослини, які виявляють спазмолітичну дію: ромашка

лікарська, фенхель звичайний, коріандр посівний, тмин звичайний, м'ята перцева, подорожник великий [126 – 131]. Противиразкову дію також виявляють шипшина собача, калина звичайна, горобина звичайна, кропива дводомна, деревій звичайний, капуста білокачанна тощо. Основними БАР лікарських рослин є слиз, таніни, флавоноїди, полісахариди, поліфеноли, фітонциди, вітаміни, ефірні олії, мікроелементи, вплив яких є лікувальним при захворюваннях ШКТ. Вітаміни супроводжують ключові біохімічні процеси в організмі та впливають на процеси метаболізму, в тому числі на клітини ШКТ, а також мають високу біологічну активність. Так, вітамін U сприяє загоєнню та рубцюванню виразок СОШ, тобто запускає процеси регенерації, виявляє протизапальний та знеболювальний ефект покращує моторику шлунка [112]. Дані наукових першоджерел вказують, що ключовим моментом у формуванні патологічних процесів ШКТ, у тому числі і ПВ, є *H. pylori*. Такі рослини, як якірці сланкі, простріл луговий, м'ята перцева, часник городній, виявляють протимікробну та фунгіцидну дію, це пов'язано з наявністю в їх складі ефірних олій, смол, сірковмісних сполук тощо [131 – 137]. Цінними в плані бактеріостатичної дії відносно до антибіотикорезистентних бактерій є рослинні флавоноїди. Флавоони, флавани та флавоноли, мають антибактеріальну активність відносно до широкого спектра патогенних МО внаслідок їх здатності зв'язуватися з білками клітинної мембрани [138]. Лікарські рослинні препарати з протимікробною дією (оман високий, каланхое лікарське, череда трироздільна, липа серцелиста) доцільно використовувати на різних стадіях захворювання ВХ, як в гострій фазі, так і у фазі ремісії. Внаслідок присутності антибактеріальних сполук різної спрямованості дії досягається розширення спектра антимікробної активності рослинних ЛЗ [139 – 142].

Лікарські засоби, що містять флавоноїди, застосовують для профілактики та комплексної терапії патологічних процесів внутрішніх органів, а їх дія на організм може мати як системний, так і місцевий характер [143]. Флавоноїди впливають на функціональний стан стінок капілярів у ШКТ, зменшуючи їх ламкість, а також поліпшують обмінні процеси у судинному руслі внаслідок

впливу на систему оксиду азоту (NO), фактори згортання крові, позаклітинний матрикс (гіалуронова кислота, колаген та ін.), молекули адгезії та клітинні контакти (CD31) [144]. Також флавоноїдам притаманна властивість підвищувати стійкість травного тракту до негативних зовнішніх факторів та усувати гіпоксію. Умови гіпоксії призводять до оксидативного стресу, а це, своєю чергою – до активації ангиогенезу, який визначає формування таких розповсюджених патологічних станів, як неопластичні процеси, виразкоутворення, мікроангіопатії, підвищене тромбоутворення, пошкодження клітин [145 – 147]. Флавоноїди виявляють також протиалергійну, спазмолітичну, онкопротекторну, гепатопротекторну, протівірусну, антибактеріальну дії [148 – 152].

1.4 Хімічний склад, фармакологічна дія та застосування в медицині рослин роду Полин

Представники роду Полин синтезують різноманітні групи БАР, які зумовлюють різні види фармакологічної активності; основними сполуками є гідроксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди, алкалоїди, ароматичні терпеноїди, моно-, сесквітерпеноїди, сесквітерпенові лактони. Рослини роду Полин застосовують в офіційній та народній медицині для збудження апетиту та як жовчогінні, антигельмінтні, антималярійні, протипухлинні, протизапальні та антимікробні засоби.

Ряд видів роду, зокрема фармакопейний вид (ДФУ, ЕРн) *A. absinthium*, *A. vulgaris* (ФС 42-2094-83), *A. annua*, *A. cina* (ФС 42-2785-91), *A. taurica* (ФС 42-1893-82) знайшли застосування в офіційній медицині та входять до фармакопей різних країн світу; деякі види (*A. dracunculus*, *A. balchanorum* та ін.) широко культивують як ароматичні прянощі та ефіроолійні рослини. В гомеопатії застосовують *Artemisia absinthium*, *Artemisia vulgaris*, *Artemisia abrotanum* та *Artemisia cina*. Саме компоненти ефірних олій мають першочергове значення як фармакологічно активні сполуки.

Флавоноїди видів роду Полин представлені групами флавону, флавонолу та ізофлавону. Основними флавоноїдами, які містить полин гіркий, є ізокверцитрин, артемізетин, ізорамнетин, нарцисин [153 – 157].

Групу флавонолу представлено кемпферолом, кверцетином, мірицетином та їх О-глікозидами. Для видів роду Полин характерні метоксильовані флавоноли: 3-О-меліл-6-метоксикверцетин, 7-О-метилкемпферол, 7,3-диметилкемпферол, 7-О-метилкверцетин, 3-О-метилкверцетин, 7,3-диметилкверцетин, 3,7,4¹-триметил-кемпферол. Групу флавонів утворюють апігенін, лютеолін, їх метильовані та метоксильовані похідні, їх глікозиди. Характерні цукри – глюкоза, рамноза, галактоза, глюкуронова та галактуронова кислоти.

Фармакологічні дослідження цих авторів продемонстрували протипухлинну, нейропротекторну, гепатопротекторну, протималарійну, противиразкову, глистогінну, жарознижувальну, антидепресантну, антибактеріальну, антипротозойну та антиоксидантну дію різних субстанцій полину гіркого.

Трава полину гіркого є одним із джерел ефірної олії. За своїми фізичними властивостями ефірна олія полину гіркого – це прозора синя рідина, колір якої зумовлений присутністю азулена [153, 158].

Методом ВЕРХ у траві полину гіркого визначено фенольні сполуки: гідроксикоричні кислоти – хлорогенову, неохлорогенову, 4-кофеїлхінну, 3,4-дикофеїлхінну, 4,5-дикофеїлхінну, 3,5-дикофеїлхінну [155, 159].

Полин гіркий містить *протеїногенні амінокислоти*, серед незамінних домінують аргінін, лейцин та тирозин, серед замінних – превалюють пролін, аспарагінова кислота (з аспарагіном), глютамінова кислота (з глютаміном).

Дослідження вмісту *карбонових та жирних кислот* нами проводилося у траві 10 видів – п. звичайного, п. лікарського, п. однорічного, п. австрійського, п. гіркого, п. естрагону, п. піскового, п. польового, п. Маршалла, п. пониклого [155, 160]. В результаті дослідження ідентифіковано та визначено вміст 15 аліфатичних (тиглінова, щавелева, маленова, фумарова,

3-метил-2-гідроксивалеріанова, бурштинова, метилбурштинова, глютарова, 3-гідрокси-2-метилглютарова, адипінова, яблучна, суберова, азелаїнова, цитринова, ізоцитринова), бензойної, фенілоцтової та 6 фенолкарбонових (саліцилова, ванілінова, 3,4,5-триметоксибензойна, *n*-гідроксибензойна, гентизинова, бузкова), 2 нафталінкарбонових (6-метокси-2-нафталіноцтова та її ізомер) та 4 гідроксикоричних (*n*-кумарова, дигідроксикорична, ферулова, *n*-метоксикорична) кислот.

У траві п. звичайного ідентифіковано 9 аліфатичних та 7 ароматичних кислот, домінують серед них лимонна (1094,46 мг/кг) та саліцилова (118,89 мг/кг). У траві п. гіркого ідентифіковано 7 аліфатичних та 7 ароматичних кислот, домінують серед них лимонна (2706,93 мг/кг) та бузкова (73,85 мг/кг). У траві п. австрійського ідентифіковано 7 аліфатичних та 3 ароматичних кислоти, домінують серед них лимонна (997,28 мг/кг) та ванілінова (128,28 мг/кг).

В результаті дослідження ідентифіковано та визначено вміст 28 *жирних кислот*, з них 15 насичених (капронова, нонанова, лауринова, міристинова, пентадеканова, пальмітинова, гептадеканова, стеаринова, арахісова, хенейкозанова, бегенова, трикозанова, тетракозанова, пентакозанова та гексакозанова), 8 мононенасичених (2-гексенова, 3-гексенова, 6-гептенова, 3-октенова, олеїнова, пальмітолеїнова, 11-ейкозенова та 13-докозенова), 2 поліненасичених (лінолева та ліноленова), а також 1 гідроксикислота (2-гідроксипальмітинова) та 2 дикарбонових (гексадекадикарбонова та октадекадикарбонова). Найвищий вміст жирних кислот встановлено у траві п. пониклого (11767,8 мг/кг) та п. естрагону (11148,2 мг/кг), найнижчий – у траві п. звичайного (3555,69 мг/кг). В усіх видах серед насичених кислот домінує пальмітинова, серед ненасичених – лінолева та ліноленова. В усіх видах серед насичених кислот домінує пальмітинова, серед ненасичених – лінолева та ліноленова.

Дослідження *фенольних сполук*, а саме флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та кумаринів, проводили методом ВЕРХ у траві п. гіркого,

п. звичайного, п. австрійського, п. лікарського, п. естрагону, в яких виявлено та ідентифіковано апігенін, лютеолін, ізокверцитрин, рутин, кумарин, скополетин, умбеліферон, розмаринова, хлорогенова, неохлорогенова, 4-кофеїлхінна, 3,4-дикофеїлхінна, 3,5-дикофеїлхінна, 4,5-дикофеїлхінна кислоти [155].

Амінокислотний склад визначали у досліджуваних зразках трави *A. vulgaris* L., *A. abrotanum* L., *A. annua* L., *A. austriaca* Jacq., *A. absinthium* L., *A. dracunculus* L., *A. campestris* L., *A. marschalliana* Spreng., *A. arenaria* DC. та *A. nutans* Willd., в результаті було виявлено 22 амінокислоти, з них 9 незамінних. В більшості досліджуваних видів роду Полин переважаючою серед вільних амінокислот є пролін. Виняток становить п. пісковий (домінуюча амінокислота – аргінін). Найбільш значний вміст *вільних амінокислот* встановлено у траві п. однорічного (3029,8 мг/100г), п. гіркого (1810,2 мг/100г), п. естрагону (1629,3 мг/100г) та п. польового (1622,1 мг/100г), найменший – у траві п. пісового (394,7 мг/100г). Загальний вміст *амінокислот* (мг/100г) найбільший у траві п. однорічного (15074,8), найменший – для трави п. пониклого (6010,2). Домінуючими за загальним вмістом амінокислотами досліджуваних видів полину є пролін, аспарагінова кислота (з аспарагіном), глютамінова кислота (з глютаміном) та аргінін.

Перший детальний огляд з хімії та фармакології *алкалоїдів* здійснено авторами із Пакистану та В'єтнаму (Mamoon Ur Rashid зі співавт., 2019). Понад 80 алкалоїдів і споріднених сполук азоту, які виділено із представників роду *Artemisia*, схарактеризовано з хімічної та фармакологічної точки зору. Серед різних типів алкалоїдів полинів основними класами були похідні рупестіну (в основі піридин та сесквітерпен), дитерпену (лікоктонін, артекорин, 6-кетоартекорин), пірролізидину, пурину, поліаміну, індолу, піперидину, піролідину, алкаміди, флавоалкалоїди та пептиди. Рупестін та його похідні є характерними алкалоїдами роду Полин, в той час, як інші є звичайними алкалоїдами, які виявлені в родині Айстрові [161].

З трави *Artemisia korshinskyi* Krash. ex Poljakov, що належить до секції *Seriphidium* (Bess.), виділено декілька алкалоїдів, похідних піридину, сесквітерпену та дитерпену [162].

В основному алкалоїди хемотаксономічно пов'язують рід *Artemisia* з іншими родами триби *Anthemideae* (Пупавкові), до якої він належить. Найбільш важливі види біологічної активності алкалоїдів роду Полин – це гепатопротекторна, місцевоанестезійна, антисклеротична, спазмолітична, седативна та протипаразитарна.

Серед мінеральних елементів трави полину гіркого переважає калій (понад 1000 мг/100 г), велика концентрація кальцію, силіцію, фосфору та магнію – від 100 до 1000 мг/100 г; вміст натрію, алюмінію та марганцю становить від 10 до 100 мг/100г в сировині [155, 163].

Трава *полину звичайного* містить ефірну олію (0,3 – 0,4 %), алкалоїди, каротин, аскорбінову кислоту (у листі до 175 мг%) і вітаміни групи В, рутин, дубильні речовини, жирні кислоти, гіркі сесквітерпенові лактони (тауремізін та інші), слизисті й смолисті речовини. До складу ефірної олії трави входять цинеол, туйон, бронеол, камфора, парафін та альдегіди.

У коренях *полину звичайного* є слизисті, смолисті й дубильні речовини, інулін та ефірна олія, до складу якої входять дигідроматрикарієвий ефір і кетон [153, 154, 160, 164 – 168].

Полин лікарський (полин божє дерево) містить ефірну олію, алкалоїд абротин та дубильні й гіркі речовини [169, 170]. До складу ефірної олії з листя п. божє дерево входять мірцен, лимонен, γ -терпінен, α -пінен, β -пінен, α -туйєн, камфен, *l*-камфора, сабінен, α -терпінеол, 1,8-цинеол, пулегон, п-цимен, вербенон, вербенон, гумулен, цис-артемон, α -копаєн, α -сантаол, β -сантаол, анетол, цис-артемон.

Ковальова А. М. та співавт. (2009) дослідили терпеноїдні сполуки ефірних олій полину гіркого та полину звичайного хромато-мас-спектрометричним методом [171].

Гречана О. В. (2008) дослідила азуленвміщуючі види полину флори південного сходу України, зокрема полину гіркого, полину звичайного та полину австрійського [172]. Так, Мазуліним О. В., Гречаною О. В. і співавт. (2003) методом газорідинної хроматографії вивчено компонентний склад ефірної олії цих видів та ідентифіковано: у траві полину гіркого – до 56 сполук, траві полину звичайного – до 31, полину австрійського – до 43. Авторами було виділено та ідентифіковано 14 сполук флавоноїдного походження. Вперше методом ВЕРХ ними ідентифіковано до 17 амінокислот. З трави усіх трьох видів рослин були виділені та ідентифіковані хлорогенова, неохлорогенова та кофейна кислоти. У траві полину гіркого виявлена розмаринова, у траві полину звичайного - урсолова кислоти; у сировині цих видів виявлено вміст вільних катехінів у період масового цвітіння, суми каротиноїдів, кислоти аскорбінової та 21 неорганічного елемента [173].

Гречаною О. В. (2008) встановлено максимальні концентрації ефірної олії та азуленів в період цвітіння; вивчено накопичення флавоноїдів за різними фазами вегетації [172].

Очкур О. В. (2014) вперше на основі результатів фізико-хімічного аналізу у 14 видах полинів ідентифікував та визначив кількісний вміст 292 речовини: 10 ароматичних та 16 аліфатичних карбонових кислот, 10 гідроксикоричних кислот, 5 кумаринів, 6 флавоноїдів, 176 терпеноїдів та їх дериватів, 17 вуглеводнів та їх похідних, 22 амінокислоти, 28 жирних кислот, 2 хлорофіли [155].

Очкур О. В. (2014) на основі хемотаксономічного вивчення визнав хімічний профіль дослідженого континууму видів полинів, було вибрано перспективні види для подальшого дослідження. Проведено комплексне фітохімічне дослідження трави п. звичайного, п. лікарського, п. гіркого, п. австрійського та п. естрагону. Титриметричними методами визначено вміст аскорбінової кислоти, суми органічних кислот сировини та вміст дубильних речовин; методом спектрофотометрії визначено вміст гідроксикоричних кислот та флавоноїдів. Найбільший вміст гідроксикоричних кислот виявлено у траві

п. звичайного (2,13 %); найбільший вміст флавоноїдів – у траві п. звичайного та п. естрагону (по 1,60 %) [155].

Фітохімічне дослідження видів роду Полин, екстрактів проводять науковці з України та зарубіжжя [174 – 181].

Аналіз проведених фітохімічних, хемотаксономічних, ресурсознавчих досліджень видів роду Полин флори України, як перспективні для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження визначено види полинів, серед яких полин гіркий (*A. absinthium*) та полин звичайний (*A. vulgaris*).

Трава полину проявляє різноманітні фармакологічні властивості, які обумовлені наявністю в лікарській сировині різних БАР, зокрема терпеноїдів і ефірної олії.

Полин з давніх-давен використовували в лікувальних і оздоровчих цілях. Древні римляни були переконані, що сік полину зберігає і подвоює сили та здоров'я бігунів, тому переможців в перегонах нагороджували соком полину. Мандрівникам рекомендувалось покласти листки полину у взуття та тримати гілочку цієї трави у руці під час ходьби, щоб не відчувати втоми.

Авіценна рекомендував полин гіркий при запамороченні, нудоті, морській хворобі, для покращення апетиту і як протиотруту.

В Древній Греції люди, працюючи в полі, пили відвар полину, щоб пом'якшити шкідливу дію прямого сонячного випромінювання. А в Київській Русі полин цінували не тільки за лікувальні, а й за магичні властивості. Траву полину збирали на Успіння Богородиці (28 серпня), освячували в церкві, сушили. Потім розвішували над дверима і вікнами, щоб вберегти себе і свій дім від злих духів і різної нечистої сили.

В середньовіччі полин застосовували для поліпшення травлення, як жовчогінний та протиотрутний засіб. В Росії в XVII ст. його використовували для лікування гнійних ран та пухлини.

Полин гіркий описано в фармакопеях більшості країн світу [182, 183]. Використовується у гомеопатії. Трава полину гіркого входить до складу апетитних, жовчогінних та інших зборів.

Галенові препарати *полину гіркого* рефлекторно стимулюють функцію залоз шлунково-кишкового тракту, посилюють жовчовиділення і значно покращують травлення. Цей ефект пояснюється підвищенням збудливості та реакції нейрорецепторів слизових оболонок шлунково-кишкового тракту на надходження гіркот полину. Терпеноїдні сполуки, що містяться у рослині, виявляють виражений протизапальний ефект, стимулюють функції ретикулоендотеліальної системи та фагоцитару активність [182, 184].

Є відомості про бактерицидні та фунгіцидні властивості ненасичених вуглеводів (капілін), що виділені з полину [185 – 188].

В експерименті доведено, що гіркоти полину мають здатність стимулювати функцію травних залоз, посилювати секрецію жовчі, панкреатичного і шлункового соку, проявляють антиоксидантну активність. Дія ефірної олії полину гіркого за збуджувальною дією на центральну нервову систему подібна до камфори [189 – 193].

У народній медицині квітучі пагони застосовують при шлункових хворобах, дизентерії, туберкульозі легень, хворобах нирок і печінки, головному болю, від глистів, кашлю, при ожирінні, запаленні сліпої кишки, жовтусі, водянці, цинзі, малярії, подагрі, паралічі. Полин вважається засобом при лікуванні недокрів'я, геморою. Зовнішньо його застосовують при забиттях, пухлинах, мозолях, для промивання ран [153, 169].

У гомеопатії використовують есенцію зі свіжого молодого листя; у ветеринарній практиці відваром полину лікують розлад травлення, жовтяницю, застосовують при гельмінтозах, ним миють тварин при укусах кровопивців і для відлякування зовнішніх паразитів [153, 169, 194].

Полин гіркий в помірних дозах виявляє заспокійливу дію, а при дії великих доз спостерігається наростання явищ збудження з наступним пригніченням. Крім того, полин має протизапальні, антисептичні, противиразкові й глистогінні властивості. Полин гіркий прописують у вигляді густого екстракту, настою або настойки як гіркоту, що поліпшує апетит і збуджує діяльність травних органів, при гастритах як з підвищеною, так і з

недостатньою кислотністю, при захворюваннях печінки та жовчного міхура, при всіх явищах фізіологічної слабості – гіпотрофії, після тривалих виснажливих хвороб, при анемії, скрофульозі й диспепсіях. Полин входить до складу інгредієнтів настойки гіркої (*Tinctura amara*), шлункових таблеток (*Tabulettae Stomachicae cum extracto Belladonnae*), апетитних чаїв та жовчогінних чаїв. Крім усіх вищезазначених випадків, усередину його вживають при гарячці й малярії, туберкульозі й золотусі, при захворюваннях печінки, що супроводжуються жовтяницею, хворобах селезінки, запальних процесах у нирках і сечовому міхурі, водянці, геморої й холері (як дезінфекційний засіб), при безсонні, постійному запамороченні, спазмах у животі і ядусі, при недостатніх і нерегулярних менструаціях і при нічних полюціях. Для лікування алкоголізму застосовують настій із суміші трави полину гіркокого і чебрецю повзучого [153, 169, 183, 184].

При зовнішньому застосуванні препарати полину проявляють антисептичні, анестезуючі та протизапальні властивості. Полоскання настоєм проводять при неприємному запаху з рота. Розведену кип'яченою водою настойку у співвідношенні 1:10 використовують для компресів і примочок при забиттях, ранах, хворобах очей та при укусах комах. Свіже потовчене листя з успіхом застосовують при крововиливах на тілі внаслідок травм, при вивихах і розтягу сухожилля. Настоєм трави полину, який застосовують у вигляді клізми (після випорожнення), виганяють гостриків. Клізму повторюють кілька днів підряд до повного зникнення глистів.

Трава *полину звичайного* офіційна в багатьох країнах Європи та Америки – Швейцарії, Нідерландах, Франції, Бразилії, Польщі, США – і застосовується як апетитний, шлунковий, потогінний, протисудомний, заспокійливий, глистогінний, протиалкогольний та стимулювальний пологи засіб [153].

Галенові препарати *полину звичайного* заспокійливо діють на нервову систему, пригнічують судоми, виявляють легку снодійну та потогінну дію, збуджують апетит і регулюють функціональну діяльність травного каналу,

нормалізують менструальний цикл. Настій трави полину показаний при зниженому апетиті, м'явому травленні, при епілепсії, неврастенії й інших нервових захворюваннях та при нервовому безсонні [153, 182, 184].

В акушерстві та гінекології настій трави полину призначають при аменореї й гіпоменструальному синдромі центрального генезу, при токсикозах вагітних та як засіб, що прискорює і знеболює пологи. При повній відсутності менструацій настій трави з корінням (2 столові ложки трави й 1 столова ложка, або 15 г, коріння на 200 мл холодної води, настоюють добу) вживають по 1 столовій ложці через кожні 3 години до появи менструації. Якщо протягом тижня менструація не почнеться, то концентрацію настою збільшують (беруть по 30 г трави й коріння). При глистяній інвазії п'ють настій суміші трави полину звичайного, квіток ромашки лікарської та коріння тирличу жовтого.

Корінь полину звичайного застосовується при астеничних станах як загальнозміцнювальний засіб, а також у поєднанні з іншими засобами від психоневрозів, неврастенії, депресії, іпохондрії, вегетативних неврозів, загальної дратівливості та неспокою, безсоння та станів тривоги.

Полин австрійський використовують як засіб, що стимулює секрецію шлункового соку і жовчі, підвищує діурез і виділення поту, виявляє жарознижувальну, кровоспинну, протисудомну, слабку снодійну і протиблювотну дію і має глистогінні властивості [153].

Найчастіше настій полину австрійського призначають для поліпшення апетиту і травлення, при водянці, малярії, глистяній інвазії, хворобах печінки і селезінки та подагрі, а також як протисудомний і протиблювотний засіб. Свіжу траву рослини прикладають до лоба і скронь при безсонні. Препарати полину австрійського протипоказані при вагітності та при ожирінні у людей похилого віку.

Ефірні олії, виділені з ряду інших видів роду Полин, проявляють антибактеріальну, протигрибкову, туберкулостатичну активність [195 – 199]. Хімічний склад та фізіологічна активність полинів докладно досліджується фітохіміками різних країн [200 – 202].

Різні автори вивчали бактеріостатичну, мікостатичну дії ефірної олії та протизапальну – лікарських засобів з трави *Artemisia absinthium* L. та *Artemisia austriaca* Jacq. [172, 203].

Ковальовою А. М. зі співавт. встановлено антибактеріальну та протигрибкову активність одержаних субстанцій 5 видів роду Полин щодо штамів *Staphylococcus aureus* 15923, *Escherichia coli* 25922, *Pseudomonas aeruginosa* 2789, *Bacillus subtilis* 6633, *Proteus vulgaris* 4636, *Candida albicans* 885-563. Визначено співвідносні зв'язки між вмістом основних БАР у комплексах та рівнем їх антимікробної активності. Досліджено цитотоксичну активність фенольного комплексу п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха. Встановлено, що ліпофільні та фенольні комплекси п. гіркого, п. звичайного, п. лікарського, п. естрагону та п. австрійського належать до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини [155, 187, 188, 204, 205].

Визначення антибактеріальної та антифунгальної активності цими авторами проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів») на базі Інституту мікробіології ім. Мечникова. Авторами встановлено, що досліджені комплекси мають виражену інгібувальну дію щодо протилізоцимної активності використаних тест-штамів мікроорганізмів. Активність ФК у більшості випадків вища за активність відповідних ЛК. Найбільш активними виявилися фенольні комплекси п. австрійського, які інгібували протилізоцимну активність більшості використаних штамів більшою мірою, ніж препарати трави п. гіркого та п. звичайного [188].

Вивчення протимікробних властивостей завжди було пріоритетним у наукових дослідженнях різних видів роду *Artemisia*.

Найбільшу увагу дослідників при цьому було зосереджено на дослідженні ефірних олій та спиртових екстрактів полинів. Встановлено широкий спектр їх антибактеріальної та протигрибкової активності, який поширюється на достатньо велику кількість мікроорганізмів різної таксономічної належності, а також противірусну, антипротозойну, інсектицидну і протиглисну дію [206, 207].

Найбільшим практичним досягненням у цьому відношенні стало створення нового ефективного протималярійного засобу артемізиніну, за що одержано Нобелівську премію в галузі фізіології й медицини за 2015 рік Ту Юю (Китай). Артемізинін, виділений з полину однорічного *Artemisia annua* L. у 1971 р., започаткував цілу родину ендоперекисних (тріоксанових) сесквітерпенових лактонів, до якої входять також нові напівсинтетичні сполуки (артеметер, артесунат). Вони виявляють принципово новий механізм дії на малярійний плазмодій – зумовлюють багатовекторне вільнорадикальне пошкодження клітин [208, 209]. Низька біологічна засвоюваність, незадовільні фармакокінетичні характеристики та розвиток резистентності збудника є серйозними перешкодами для їх використання як препарат монотерапії. Разом з тим використання артемізинін-комбінованих препаратів на сьогодні є, за рекомендаціями ВООЗ, стандартом лікування тропічної малярії в усьому світі.

До 1980 року за допомогою нового препарату було виліковано кілька тисяч пацієнтів у Китаї. Проте світова громадськість змогла дізнатися про цей новий засіб тільки на початку 80-х, коли з'явилися перші публікації англійською мовою. У наступні роки група Ту Юю синтезувала дігідроартемізинін – більш стабільне й ефективне похідне артемізиніну. Через 20 років (у 2005 р.) ВООЗ нарешті прийняв артемізинін як основний засіб для лікування малярії.

Артемізинін проходить випробування як препарат для лікування раку [210]. Артемізинін показав протипухлинний ефект в експериментальних моделях на гепатоцелюлярної карциноми [211]. Він має пероксидно-лактонну групу у своїй структурі, і вважається, що, коли пероксид вступає в контакт з високими концентраціями феруму (які часто зустрічаються в ракових клітинах), молекула стає нестабільною й утворюються активні форми кисню. Було показано, що відбувається зниження ангіогенезу й експресії фактора росту ендотелію судин в деяких культурах тканин.

Останні фармакологічні дані свідчать про те, що дігідроартемізинін (похідне артемізиніну) здатний вражати метастатичні клітини меланоми людини в пробірці,

викликаючи мітохондріальний апоптоз, що призводить до зниження заліозалежною генерації цитотоксичного окисного стресу [212]. Експериментальні дослідження по використанню артесуната (похідне артемізиніну) дали перспективні результати для лікування колоректального раку.

У пошуках нових протигельмінтних засобів для лікування шистосомозу в Китаї було зроблено відкриття, пов'язане з тим, що артемізинін ефективний проти шистосом, людських кров'яних сисунів, які є другою найбільш поширеною паразитарною інфекцією після малярії. Артемізинін і всі його похідні ефективно діють на гельмінти [213]. Пізніше було виявлено, що похідні артемізиніну мають широкий спектр активності проти багатьох видів трематод, в тому числі *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica* та *Opisthorchis viverrini* [214]. У Кот-д'Івуарі та Китаї були успішно проведені клінічні випробування артемізиніна на пацієнтах з шистосомозом [215, 216].

Більшість використовуваних сьогодні похідних артемізиніну є хімічно модифікованими формами біологічно активного метаболіту дигідроартемізиніну, який є активним на стадії, коли паразит знаходиться всередині червоних кров'яних клітин. Артемізинін надає свою дію на паразитів за допомогою утворення вільних радикалів, внаслідок наявності в артемізиніну ендопероксидного містка. Коли паразит, який викликає малярію, заражає еритроцит, він споживає гемоглобін в межах своєї травної вакуолі, і цей процес викликає оксидативний стрес. У початковій теорії механізму дії ферум безпосередньо відновлює пероксидний зв'язок артемізиніну, в результаті відбувається цілий каскад реакцій, які виробляють кисневі радикали, що ушкоджують паразитів і призводять до їх смерті. Існують також інші гіпотези. Одним з варіантів є те, що артемізинін порушує клітинні окислювально-відновні процеси. Препарат артесунат ефективно пригнічує важливий для паразита білок – мембранну глутатіон-S-трансферазу.

Нещодавно був запропонований вільнорадикальний механізм, в якому артемізинін активується внаслідок наявності феруму в харчовій вакуолі, який,

своєю чергою пригнічує кальцієвий АТФ-фермент PfATP6 шляхом припинення фосфорилування і нуклеотидного зв'язування, що призводить до втрати функції АТФ-ферменту PfATP6 паразита і його загибелі.

Літературні дані свідчать, що рослини роду Полин є широко розповсюджені, проявляють різноманітну фармакологічну дію внаслідок комплексу БАР, мають широке використання в науковій та народній медицині.

Висновки до розділу 1

Однією з основних проблем охорони здоров'я є захворювання гепатобіліарної системи, зокрема гострі токсичні гепатити, які виникають у разі впливу на організм гепатотоксичних чинників, а саме: промислові отрути (CCl_4 , фосфор, свинець, бензол, миш'як, різні пестициди), медикаменти, відходи від виготовлення продуктів сільського господарства та отрути тваринного і рослинного походження (фалотоксини блідої поганки та ін.). Дана група захворювань займає значне місце в клініці внутрішніх хвороб та є однією з причин захворюваності та смертності населення. Печінка належить до органів, здатних до регенерації після пошкоджень завдяки клітинній кооперації, наявності молекулярних механізмів відновлення і дії ряду речовин протекторної природи. Актуальним є розробка нових лікарських засобів, які здатні захищати чи стабілізувати мембрани гепатоцитів. Перспективним джерелом для одержання лікарських засобів з гепатопротекторною активністю є лікарська рослинна сировина, оскільки попит на застосування фітопрепаратів в медичній практиці постійно зростає.

Поширеність ПВ серед дорослого населення складає в різних країнах від 5 до 15 %. Виразкова хвороба шлунка залишається однією з основних причин зниження якості життя, працездатності та розвитку ряду ускладнень, в тому числі ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч, які у ряді випадків призводять до летальних наслідків. Нерідко виразкова хвороба є причиною інвалідності. У зв'язку з цим виразкову хворобу відносять до

важливих медико-соціальних проблем захворювань внутрішніх органів. Рослинні ЛЗ вважаються альтернативними при лікуванні виразкової хвороби, або такими, що можуть доповнювати фармакотерапію ПВ. На даний час на фармацевтичному ринку України зареєстровано незначну кількість рослинних препаратів, які застосовують в гастроентерології.

Аналіз літературних першоджерел свідчить, що рослини роду Полин охоплюють понад 500 видів у світовій флорі, з яких близько 30 видів зустрічаються на території України. Види роду Полин багаті на вміст різних груп БАР, зокрема вміщують у своєму складі ефірну олію, флавоноїди, таніни, лігнани, органічні кислоти, каротин і вітамін С. Достатня сировинна база, можливість культивування, досвід використання у народній медицині є передумовою дослідження фармакологічних властивостей стандартизованих екстрактів полину – полину гіркого (*Artemisia absinthium*), полину звичайного (*Artemisia vulgaris*), полину лікарського (*Artemisia abrotanum*).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами для досліджень були трава п. гіркого, п. звичайного, п. Боже дерево (п. лікарського), водно-спиртові екстракти. Сировину заготовляли з врахуванням особливостей заготівлі та дбайливого відношення до флори під час цвітіння у 2013 - 2017 рр. в Івано-Франківській області. В дисертації використано види полину, які вирощували та культивували на навчально-дослідних ділянках лікарських рослин ІФНМУ та Дендрологічного парку «Дружба» ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», за що висловлюємо подяку доц. Мельник М.В., Куцелі І.Я. (Додаток Г). Об'єкти дослідження представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Об'єкти дослідження

№ з/п	Рослина*	Досліджувана частина рослини	Місце і рік заготівлі
1	Полин гіркий	Трава	Околиці с. Крилос Галицького району Івано-Франківської області, 2013 - 2017 рр.
2	Полин звичайний		
3.	Полин лікарський (полин Боже дерево)		Колекційні ділянки рослин Державного дендрологічного парку «Дружба» ім. З. Павлика Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ, 2013 - 2017 рр.

Примітка. * - Рослини ідентифікували при консультативній допомозі к. біол. наук, доцента кафедри біології та екології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника Шумської Надії Василівни.

Для дослідження гострої та хронічної токсичності, гепатопротекторної, гастропротекторної, жовчогінної, протизапальної, протипухлинної, заспокійливої та антидепресивної активності використовували сухі екстракти трави п. гіркого та п. звичайного. Для дослідження антимікробної активності використовували рідкі екстракти трави п. гіркого, п. звичайного та п. лікарського (п. Боже дерево).

Рідкі екстракти трави п. звичайного, п. гіркого та п. Боже дерево були отримані методом бісмацерації, шляхом настоювання при кімнатній температурі при струшуванні. Як екстрагенти використовували 40 %, 70 % та 90 % етанол. Вихід екстрактів становив 1 : 1 відносно маси використаної сировини.

Отримані екстракти – прозорі рідини зеленого або коричневого кольору, залежно від виду екстрагенту, зі специфічним ароматним запахом.

Сухі екстракти трави п. гіркого та п. звичайного були отримані методом ремацерації, співвідношення сировини до екстрагента – 1 : 10 з використанням екстрагенту 70 % етанолу та подальшим ліофільним висушуванням до остаточної вологості не більше 5 %.

Одержані екстракти – пухкі порошки від світло-коричневого до коричневого кольору, зі специфічним запахом. Для екстракту полину гіркого характерний гіркий смак. Вихід кінцевого продукту – 22,45 - 28,58 % залежно від виду сировини. У досліджуваних екстрактах визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, суми поліфенолів.

2.2 Методи визначення біохімічних та гематологічних показників

Вивчення гематологічних та біохімічних показників проводили на базі Центру біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету (атестат акредитації № 037/14 від 29 квітня 2014 р.).

При дослідженні гострої та хронічної токсичності екстрактів трави п. звичайного та п. гіркого визначали деякі гематологічні та біохімічні

показники периферичної крові. Вміст еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну в крові тварин визначали за загальноприйнятими методиками. Визначення ШОЕ проводили за методом Панченкова. При встановленні концентрації глюкози сироватки крові використовували глюкооксидазний метод, сечовини – уреазний метод, залишкового азоту – гіпобромітний метод (метод Раппопорта-Ейхгорна), загального білка – біуретовий метод. Вміст загальних ліпідів, загального холестерину визначали за методом Ілька. Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом церулоплазміну, концентрацію якого у досліджуваних зразках сироватки крові визначали за реакцією з орто-фенілєндіаміном [217 – 219]. Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові, при дослідженні гепатопротекторної активності та хронічної токсичності, визначали уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля [217].

Інтенсивність перекисних деструктивних перетворень в організмі тварин при дослідженні гепатопротекторної активності оцінювали за вмістом в сироватці крові та гомогенаті печінки ТБК-реактантів спектрофотометричним методом за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за методикою Е.Н. Коробейникової [220].

Визначення активності аргінази проводили за методом Сніпачо І. в модифікації Храмова В.А. і Листопад Г.Г. [221].

При дослідженні противиразкової активності дані макро- та гістологічного дослідження стану слизової оболонки шлунку підтверджували результатами біохімічного вивчення інтенсивності процесів ПОЛ та стану АОС. Маркерами інтенсивності ПОЛ та стану АОС були такі показники: рівень МДА та СОД. Рівень вторинного продукту перекисного окислення ліпідів – МДА оцінювали згідно з методикою Е.Н. Коробейникової за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою [220]. Активність СОД визначали за кількістю нітроформаану, утвореного в результаті відновлення нітротетразолію супероксидними радикалами, спектрофотометрично за методикою Чевари С. та співавт. [222, 223].

Для визначення рівня глюкози, сечовини, ТБК-реактивів, МДА, СОД в досліджуваних об'єктах використовували біохімічні набори вітчизняного виробника (набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика», Україна); активність АЛАТ та АсАТ проводили з використанням стандартного набору реактивів фірми "SIMKO Ltd".

Суму жовчних кислот, при вивченні жовчогінної активності досліджуваних екстрактів, визначали методом Рейнхольда і Вільсона, що базується на реакції Петтенкофера. Вміст суми жовчних кислот визначали за калібрувальним графіком (В.П. Мірошніченко і співавт.). Вміст холестеролу в жовчі визначали з використанням реакції Лібермана-Бурхарда (метод Ілька) [224, 225].

2.3 Гістоморфологічні методи дослідження

При дослідженні гострої токсичності вивчали гістоморфологічну будову внутрішніх органів (печінка, нирки, міокард, легені, шлунок), противиразкової активності – гістологічну будову слизової оболонки шлунка. Органи фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну з наступною дегідратацією у спиртових розчинах зі зростаюною концентрацією етанолу та заливали у парафін. На санному мікроскопі MC-2 з парафінових блоків виготовляли серійні парафінові зрізи, товщиною 3 - 6 мкм, які зафарбовували гематоксиліном та еозином. Морфометрію тканин проводили використовуючи морфометричну програму DP-SOFT для мікроскопа Micros Austria при збільшеннях $\times 100$; $\times 200$ та фотокамери D03THIN.

2.4 Методи токсико-фармакологічного дослідження

Експериментальні дослідження на тваринах проводили згідно з міжнародними та вітчизняними вимогами про гуманне ставлення до тварин та з дотриманням вимог директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин «Європейської конвенції по захисту

хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей», як подають у своїх працях автори [226, 227].

2.4.1 Вивчення гострої та хронічної токсичності

Вивчення гострої токсичності екстрактів п. гіркого та п. звичайного проводили на білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах при температурі 20 - 24 °С, вологості 50 – 55 %, природному світловому режимі «день-ніч» у пластикових клітках.

Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [228 – 231]. Дослідження проведено в скороченому об'ємі, лише на одному виді тварин (білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях), оскільки надалі планується повне доклінічне вивчення. Тварини були розділені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Лімітувальним показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза з урахуванням шляху введення. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково. Тваринам першої групи вводили екстракт трави п. гіркого в дозі 6000 мг/кг маси тіла; тваринам другої групи – екстракт трави п. звичайного в дозі 6000 мг/кг маси тіла; тварини третьої групи – інтактні. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів.

Ступінь токсичності досліджуваних субстанцій оцінювали за зміною загального стану тварин, їх поведінкою, летальністю, динамікою маси тіла тварин, а також враховували гематологічні та деякі біохімічні показники крові. Клас токсичності визначали за загальноприйнятою класифікацією [228].

Вивчення хронічної токсичності екстрактів п. звичайного та п. гіркого проводили впродовж 6 місяців на білих нелінійних щурах обох статей віком 2,5 – 3 місяців, масою (170 ± 10) г. Досліджувані екстракти вводили у вигляді водного розчину, об'ємом 1 мл внутрішньошлунково кожного дня протягом усього періоду дослідження [228, 232] в трьох дозах: умовно терапевтичній

(ЕД₅₀), максимальній для виявлення передбачуваної токсичності (10 ЕД₅₀) та проміжній (5 ЕД₅₀). Усіх тварин було розподілено на 7 груп (по 6 у кожній групі):

- 1 група – тварини, яким вводили екстракт ПЗ-7 у дозі 6000 мг/кг;
- 2 група – тварини, яким вводили екстракт ПЗ-7 у дозі 60000 мг/кг;
- 3 група – тварини, яким вводили екстракт ПЗ-7 у дозі 30000 мг/кг;
- 4 група - тварини, яким вводили екстракт ПГ-7 у дозі 6000 мг/кг;
- 5 група - тварини, яким вводили екстракт ПГ-7 у дозі 60000 мг/кг;
- 6 група - тварини, яким вводили екстракт ПГ-7 у дозі 3000 мг/кг;
- 7 група – контрольна група тварин, які отримували воду очищену в об'ємі 1 мл.

Раціон був стандартним та відповідав даного виду тварин, доступ до води був вільним.

Для встановлення токсичності екстрактів при довготривалому введенні визначали масу тіла щурів у динаміці, спостерігали за їх поведінкою, зовнішнім виглядом, споживанням їжі та води [228, 233].

При тривалому застосуванні лікарських засобів першою на введення токсичних сполук реагує печінка, тому важливим було вивчення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. З цією метою проводили дослідження деяких гематологічних (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гемоглобін, ШОЕ) та біохімічних показників сироватки крові (загальний білок, АлАТ, АсАТ, білірубін) [218, 219].

Нирки – орган, який відповідає за підтримку гомеостазу, тому важливим було вивчення екскреторної функції. Визначали рН, кількість виділеної сечі, її питому щільність, вміст у ній білка, глюкози, креатиніну, сечовину [2234].

2.4.2 Вивчення протизапальної активності

Відповідно до Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення протизапальних засобів [228] як модельні патології було вибрано три моделі запалення:

- модель карагенінового набряку, що характеризує циклооксигеназний шлях запалення, за методикою Тринуса Ф. П. і співавт. У механізмі розвитку карагенінового набряку беруть участь різні медіатори запалення: у перші 30 – 90 хв – переважно серотонін і гістамін, а в інтервалі 1,5 – 2,5 год – кініни, через 2,5 – 5 год – простагландини [228, 235].

- модель асептичного формалінового запалення, в якій використано здатність 2 % розчину формаліну викликати деструкцію мембранних білків [228]. Запалення, викликане формаліном, викликає зміни як на місцевому, так і на системному рівні, з виділенням медіаторів запалення, зокрема простагландинів. Максимум запальної реакції спостерігається на 3 год після введення флогогену [228].

- модель асептичного зимозанового набряку, що характеризує вплив досліджуваних екстрактів на гальмування ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Введення суспензії зимозану викликає місцеву запальну реакцію. Розвиток зимозанового запалення супроводжується виділенням в перші 2 години – лейкотрієнів, а на 3 – 5 годину – простагландинів [228, 236].

Дослідження та аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні із препаратом з групи нестероїдних протизапальних засобів – натрію диклофенаком та кверцетином [237].

Експериментальні дослідження проводили на білих щурах-самцях масою 180 - 250 г, які знаходилися на звичайному режимі харчування, розділених на групи по 6 тварин у кожній. Для кожної моделі запалення тварини були розподілені наступним чином: перша і друга групи – тварини, яким вводили досліджувані екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 відповідно, третя і четверта групи – тварини, яким вводили препарати порівняння диклофенак натрію та кверцетин відповідно, п'ята група – контрольні тварини.

В першій серії дослідів запальний набряк викликали введенням ін'єкційним способом 0,1 мл 1 % розчину карагеніну під апоневроз підшви задньої лапи щура.

Для дослідження протизапальної активності на моделі асептичного формалінового запалення субплантарно під апоневроз підошви задньої лапи вводили 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну.

В третій серії дослідів відтворювали гостре асептичне запалення шляхом введенням в задню лапу тварини 0,1 мл 2 % суспензії зимозану.

За 2 години до введення флогогенного агенту і зразу після його введення, тваринам першої та другої груп перорально вводили екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 відповідно в дозі 10 мг на 100 г маси тіла тварини.

В кожній серії дослідів як препарат порівняння використовували нестероїдний протизапальний засіб – натрію диклофенак в дозі ED_{50} (0,8 мг/100 г маси тіла тварини), який вважається еталонним протизапальним засобом (третя група тварин). Четвертій групі тварин вводили кверцетин в умовно-ефективній дозі за протизапальною активністю 5 мг/кг [237 - 239]. П'ята група – контрольна, тваринам вводили 0,1 мл 1 % розчину карагеніну, або 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну, або 0,1 мл 2 % суспензії зимозану в залежності від моделі запалення [228].

Вимірювання об'єму лапи щура виконували онкометрично до початку експерименту, через 1 год, через 3 год і 5 год після введення флогогенного агенту. Максимальний набряк відзначали протягом 3 – 5 годин.

Вплив досліджуваних екстрактів оцінювали за їх здатністю пригнічувати розвиток відповідного виду набряку (карагенінового, формалінового чи зимозанового) лапи щурів в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Пригнічення запальної реакції розраховували за формулою:

$$AA = ((V_k - V_d) / V_k) \times 100,$$

де AA – антиексудативна активність, %;

V_k – приріст об'єму набряклої лапи в контролі, у.о;

V_d – приріст об'єму набряклої лапи в досліді, у.о.

2.4.3 Дослідження противиразкової активності

Фармакологічне дослідження противиразкової активності екстрактів трави п. звичайного та п. гіркого проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, яку відтворювали згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [228].

Спирто-преднізолонову суміш (преднізолон у дозі 20 мг/кг і 80 % етиловий спирт із розрахунку 0,6 мл на 100 г маси тіла) вводили внутрішньошлунково одноразово безпородним білим щурам, яких попередньо витримували 24 год на голодній дієті з вільним доступом до води. Досліджувані екстракти трави полину звичайного, полину гіркого та препарат порівняння «Альтан» (ЗАО НППЦ «Борщагівський ХФЗ») вводили внутрішньошлунково в добовій умовно-терапевтичній дозі в лікувально-профілактичному режимі: щоденно одноразово, починаючи за 3 дні до моделювання патології, і закінчуючи в день відтворення виразки (останнє введення через 1 год після введення спирто-преднізолонової суміші).

Лабораторні тварини були розділені на 5 груп по 6 тварин у кожній: 1 група – інтактні тварини; 2 група – контрольні тварини, в яких моделювали виразку; 3 група – тварини з виразкою, яких лікували екстрактом трави полину звичайного в дозі 50 мг/кг; 4 група – тварини з виразкою, яких лікували екстрактом трави полину гіркого в дозі 50 мг/кг; 5 група – тварини з виразкою, яких лікували препаратом порівняння «Альтан» в умовно терапевтичній дозі 1 мг/кг.

Фармакологічну активність субстанцій оцінювали за зміною загального стану тварин, летальністю, морфолого-гістологічними показниками, а також враховували деякі біохімічні показники крові.

Тварин виводили з експерименту через 24 год після введення ульцерогенної суміші в умовах евтаназії, згідно з вимогами біоетики, проводили забір крові для дослідження активності ПОЛ і стану АОС, а також шлунків для патоморфологічних досліджень.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження й противиразкової активності препаратів проводили за показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка (СОШ): відсотком тварин із виразками у групі (Тв, %), середньою площею виразок ($S_{\text{ср}}$, мм²), виразковим індексом, що дало змогу розраховувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – ПВА (%) [234, 240].

2.4.4 Дослідження протипухлинної активності

Протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей вивчали за методикою R. A. Schreck (1961), запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією [241 – 243].

Дослідження виконані на безпородних мишах-самках, одержаних із науково-дослідної лабораторії. Тварини утримувались на звичайному раціоні. Перед початком досліду мишей витримували з метою адаптації в умовах віварію протягом 8 - 10 днів.

Асцитну пухлину Ерліха перевивали асцитною рідиною, одержаною від мишей-донорів на 8 - 10 добу після інокуляції, розведеною фізіологічним розчином. Отриману суміш, що вміщує в 0,2 мл 7,5 млн клітин пухлини, вводили тваринам внутрішньочеревно [242]. Дослід закінчували на 9 добу розвитку пухлини.

До 1 мл асцитної рідини додавали рівний об'єм розчинів екстрактів трави п. звичайного та п. гіркого на ізотонічному розчині натрію хлориду в дозах 25 мг, 50 мг і 100 мг та поміщали в термостат при 37 °С на три години при постійному перемішуванні. Паралельно проводили контрольний дослід з фізіологічним розчином натрію хлориду. Після інкубації в термостаті в кожному флакон додавали по 3 краплі 0,1 % розчину еозину, що забарвлює мертві клітини в червоний колір. Живі ракові клітини не забарвлюються, залишаються прозорими. Через 5 - 10 хв краплю суміші поміщали в камеру Горяєва,

накривали покривним склом і підраховували число загиблих клітин в 10 - 20 полях зору. Кожний дослід повторювали 6 разів [243].

Про протипухлинну дію досліджуваних препаратів робили висновок на основі відсоткового вмісту забарвлених (загиблих) клітин.

2.4.5 Дослідження жовчогінної активності

Фармакологічне дослідження жовчогінної функції печінки визначали за методикою Скакун М.П. та співавт. [228, 244, 245].

Дослідження жовчогінної дії екстрактів п. гіркого та п. звичайного проводили на 48 білих нелінійних щурах масою 170 - 250 г обох статей. Для вивчення дозозалежності жовчогінного ефекту досліджувані екстракти застосовували у дозах: 25 мг/100 г; 50 мг/100 г; 100 мг/100 г. Як препарат порівняння використовували лікарський засіб жовчогінної дії «Фламін» у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини.

Тварини були розділені на 8 груп по 6 тварин у кожній: 1 - 3 групи – тварини, яким вводили екстракт ПЗ-7 в дозах 25 мг/кг; 50 мг/кг та 100 мг/кг маси тварини відповідно, 4 — 6 групи - тварини, яким вводили екстракт ПГ-7 в дозах 25 мг/кг; 50 мг/кг та 100 мг/кг маси тварини відповідно, 7 група – тварини, що отримували «Фламін» у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини (доза становить 1/100 від максимально допустимої дози 5000 мг/кг, яку вводять внутрішньошлунково для визначення LD50), 8 група – контрольна, отримували 0,9 % розчин натрію хлориду в еквівалентній кількості.

Досліджувані екстракти та препарат порівняння «Фламін» (АТ «Галичфарм», Україна) вводили тваринам у відповідних дозах одноразово за 1 год по початку експерименту інтрадуоденально у вигляді водних розчинів. Тварини контрольної групи при цьому отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину [228, 244, 245].

Для оцінки жовчоутворювальної функції тварин наркотизували, розтинали черевну порожнину та вставляли у загальну жовчну протоку

поліетиленову канюлю діаметром 1 мм, яку виводили у пробірку, черевну порожнину закривали.

Жовч збирали щогодини до спеціальних мірних пробірок протягом 4 годин. Інтенсивність жовчовиділення оцінювали за показником ШСЖ сумарно за 4 год спостереження у мг/хв/100 г маси тварин. У жовчі визначали концентрацію (мг/%) і загальну кількість (мг/100 г маси тіла) жовчних кислот і холестеролу. Далі для оцінки літогенних властивостей жовчі розраховували ХХК за формулою: $\text{ХХК} = \text{холати (мг/\%)} / \text{холестерол (мг/\%)}$. Рівень жовчогінної активності досліджуваних екстрактів оцінювали за загальною кількістю жовчі, що виділилась за 4 год, та відображували у відсотках відносно тварин контрольної групи [228, 244 – 247].

2.4.6 Дослідження гепатопротекторної (антиоксидантної) активності

Вивчення гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Як препарат порівняння був використаний гепатопротектор вітчизняного виробництва таблетки «Силібор» (Стефанов О.В., 2001) [228].

Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 0,18 - 0,25 кг, розділених на 5 груп по 6 тварин у кожній: перша – друга групи – тварини, яким вводили екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг відповідно; третя група – тварини, які одержували препарат порівняння «Силібор» в дозі 25 мг/кг; четверта група – контрольна, тварини не отримували лікування; п'ята група – інтактні тварини. Патологію печінки моделювали шляхом одноразового підшкірного введення тваринам першої – четвертої груп 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,8 мл на 0,1 кг маси тварини протягом 2-х діб з проміжком 24 год. Досліджувані речовини та препарат порівняння вводили тваринам першої – третьої групи за 1 год до і через 2 год після введення гепатотропної отрути.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації на 3 добу з моменту першого введення тетрахлорметану, після чого забирали кров та видаляли

печінку. Висновок про фармакотерапевтичну ефективність досліджуваних екстрактів робили на основі біохімічних показників стану печінки та сироватки крові, які визначали через 24 год після останнього введення тетраклорметану.

Одним з критеріїв гепатопротекторного ефекту досліджуваних речовин є відсоток виживання тварин. Оцінку інтенсивності перекисних деструктивних перетворень в організмі тварин визначали за вмістом в сироватці крові та гомогенаті печінки ТБК-реактантів [228, 248 - 250].

2.4.7 Дослідження протитривожних та антидепресивних властивостей

Дослідження протитривожних та антидепресивних властивостей екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного були проведені на нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18 - 20 г, вирощених у розпліднику віварію ІФНМУ, які були стандартизовані за фізіологічними та біохімічними показниками та знаходились згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм і стандартному раціоні та з дотриманням гуманного відношення до лабораторних тварин. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах при температурі 20 – 24 °С, вологості 50 - 55 %, природному світловому режимі «день-ніч», у пластикових клітках по 7 тварин в кожній на збалансованому раціоні згідно з чинними нормами. Дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [228].

Експерименти по оцінці анксиолітичних властивостей екстрактів проведено на 42 білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18 - 20 г. Тварини були розділені на 7 груп по 6 тварин в кожній. Екстракт трави полину гіркого ПГ-7 та сухий екстракт трави полину звичайного ПЗ-7 вводили внутрішньоочеревинно в дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла, препарат порівняння – настойку валеріани в тих же дозах. Екстракти розчиняли у воді очищеній та починали введення за 4 доби до дослідження і на 4-у добу – за 1 годину до експерименту. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість води очищеної.

Дослідження нейротропної дії екстрактів проводили в тесті «Відкрите поле», який належить до групи поведінкових методів вивчення фармакологічної активності психотропних засобів. Він дозволяє виявити загальну депримуєчу або стимулювальну дію препарату на центральну нервову систему і широко використовується для оцінки седативного, транквілізуючого, снодійного, нейролептичного ефектів [251 - 254]. Дослідження проводились у літній період з 15:00 по 19:00 год. Тварини знаходились в однакових умовах. За годину до дослідження тварин позбавляли їжі та води. Експериментальна установка «Відкрите поле» являє собою саморобну арену діаметром 63 см, висотою стінок 32 см та діаметром отворів 1 см. Дно арени розкреслене на 3 ряди секторів однакової площі для зручності візуальної реєстрації горизонтальної рухової активності тварин на периферії, у 2/3 і в центрі поля. При виборі матеріалу для арени використовували спінений полівінілхлорид, який, на відміну від дерева, не поглинає запахи та легко миється будь-якими сучасними мийними засобами і стійкий до дії спирту. Колір арени зафарбований в сірий колір, який більш комфортний для тварин в порівнянні з білим. Форма і розміри арени сильно впливають на поведінку тварин. Арени квадратної чи прямокутної форми викликають у тварин поведінку завмирання в кутку. Освітлення проводилось лампою силою 300 Вт, розміщеною на висоті 1,5 м від дна арени [254].

Перед проведенням тесту тварин переміщали в темне місце та утримували там 1 хвилину. Марковану мишу поміщали в центр арени спиною до експериментатора і за допомогою цифрової відеокамери упродовж 3 хвилин реєстрували латентний час виходу із центра арени, загальну рухову активність, горизонтальну рухову активність, вихід в центр, вертикальну рухову активність, яка представлена двома видами стійок: задні лапи тварини залишаються на підлозі арени, а передні впираються в стінку (*Climbing*) або залишаються в повітрі без опори (*Rearing*), грумінг, норковий рефлекс або дослідження отворів, що знаходяться в підлозі арени, загальний час завмирання – час, коли тварина понад 5 секунд не рухається, кількість актів дефекації. Також фіксували атипові поведінкові реакції як відповідь на стресовий чинник. Завмирання та число актів

дефекації нами оцінювалось як ознака страху у відповідь на стрес, а його інтенсивність – як відбиток емоційного стану тварини.

Експерименти з оцінки протитривожної та антидепресивної дії екстрактів проведено на 42 білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18 - 20 г. Дослідження проводили у літній період з 10:00 по 19:00 год. За годину до дослідження тварин позбавляли їжі та води. Тварини були розділені на 7 групи по 6 тварин в кожній. Тварини I - IV груп одержували екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 внутрішньоочеревинно у дозі 25 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла, а V – VI груп - препарат порівняння настойку звіробою у відповідних дозах. Досліджувані екстракти починали вводити мишам за 5 діб до початку досліджень і на 5-у добу – за 30 хв до експерименту. Тварини контрольної групи (7 група) отримували відповідну за об'ємом кількість води очищеної. Модельовані тривожність та депресія мають гетерогенний характер, тому в роботі використані тести *«Припіднятий хрестоподібний лабіринт»*, *«Порсолта»*, *«Кубик»*, *«Чорно-біла камера»* та *«Підвішування за хвіст»*, які належать до групи поведінкових методів вивчення фармакологічної активності психотропних засобів. Вони дозволяють виявити загальну депримуєчу або стимулювальну дію препарату на центральну нервову систему [228, 255 – 258].

Тест *«Припіднятий хрестоподібний лабіринт»*, в якому поведінка тварин чутлива до дії анксиотропних препаратів, є одним із найбільш загальноприйнятих тестів для оцінки тривожного стану у гризунів [259]. Методика ґрунтується на інстинктивному дослідженні тваринами темних норок, природного страху знаходження на відкритих ділянках та падіння з висоти. Установка *«Припіднятий хрестоподібний лабіринт»* призначена для дослідження поведінки гризунів в умовах перемінної стресогенності (при вільному виборі комфортних умов) і дозволяє оцінити: рівень тривожності тварини (з переважанням темряви/світла, страх до висоти, вираженості й динаміці поведінки «виглядання»); симптоми неврологічного дефіциту; звикання. Нормальні тварини більшу частину часу проводять в закритих рукавах лабіринту. Анксиолітичний ефект препарату оцінюється за збільшенням

числа заходів у відкриті рукави та часу знаходження в них, без збільшення загальної рухової активності [260 - 262]. Установку не освітлюють зверху, оскільки потрібне затемнення закритих рукавів і освітлення відкритих [253].

Перед початком експерименту тварин витримували 5 хв в темному місці. Потім, тварин розміщували в припіднятий хрестоподібний лабіринт на центральну ділянку головою до відкритого освітленого рукава і щохвилини, впродовж 5 хв візуально реєстрували латентний період першого заходу до рукава, час перебування в освітлених та темних рукавах, на центральній ділянці, кількість заходів у відкриті та закриті рукави. Під заходом у рукав лабіринту розумілося будь-яке переміщення по рукаву лабіринту, якщо при цьому голова і передні лапи тварини перетинали умовну лінію між центральною платформою і рукавом. Заглядання вниз («оцінка ризику») реєструвалося, якщо у відкритому рукаві лабіринту спостерігалось перетинання усією мордочкою тварини або будь-якою її частиною горизонтальної межі краєм рукава і його умовним продовженням.

Методика поведінкового відчаю (безпомічності) за методом Порсолта є базисною моделлю оцінки антидепресантів. В даному дослідженні тварину поміщали у скляний циліндр діаметром 20 см і висотою 40 см, на 1/3 заповнений водою температури 27 ± 1 °C. Спочатку тварини активно рухаються у воді, шукаючи вихід з загрозової ситуації. Потім тварини зависають у воді в характерній позі, залишаючись повністю нерухомими або здійснюють незначні рухи, які необхідні для підтримки голови над поверхнею води залишають, тим самим припиняючи спроби вибратися із посудини. Довготривала нерухомість тварин (імобілізація) є показником вираженого депресивного стану. Стан імобілізації оцінюють візуально з визначенням її тривалості за час спостереження. Тривалість експерименту - 6 хв, протягом цього часу реєстрували латентний період першого «зависання» (імобільність понад 5 с) і загальний час імобільності, що інтерпретується як прояв відчаю (депресивності). Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки

лапами, необхідні для підтримки тіла на плаву) та іммобілізації (відсутність плавальних рухів) [257, 260, 262, 263].

Тест «Кубик» призначений для дослідження пізнавальної реакції та рівня тривожності. Дерев'яний кубик (3 см³) клали в центр домашньої клітки (36x23x12 см), де знаходилася миша, і реєстрували латентний час першого підходу миші до кубика, число підходів і сумарний час його дослідження. Тривалість тесту складала 5 хв. Протитривожний ефект оцінювався за зменшенням латентного часу першого підходу миші до кубика та збільшенням числа підходів та часу його дослідження.

Згідно з літературними джерелами, уникнення незнайомого предмету в домашній клітці у мишей свідчить про підвищений рівень базової тривожності, яка завжди присутня у поведінці людини та тварин [264].

Тест «Чорно-біла камера» призначена для вивчення поведінки гризунів в умовах змінної стресогенності (при вільному виборі комфортних умов) і дозволяє оцінити: перевагу темряви / світла; вираженість і динаміку поведінки «виглядування»; звикання (habituation). Використовується для скринінгу анксиолітиків (в поєднанні з тестом «Прийнятий хрестоподібний лабіринт»).

Установка складається з двох частин - темної та світлої камери розміром 30x30 см, які розділені перегородкою. Висота стінок становить 30 см [254]. В залежності від завдань експерименту, темний відсік камери можна закривати кришкою або залишати відкритим. Зазвичай, транквілізатори збільшують число переходів з одного відсіку в інший і час знаходження у світлому відсіку.

Тварин поміщали в темний відсік двокамерної світло / темної установки та за певний проміжок часу (5 хв) реєстрували: латентний період першого виглядування з темної камери у світлу; частоту виглядувань з темної камери у світлу; час виглядання; частоту виходів з темної камери у світлу; час знаходженні у світлому відсіку; дефекації [256, 265].

Тест «Підвішування за хвіст» дозволяє швидко і надійно оцінити депресивну поведінку мишей. Протягом 6 хв спостерігали за поведінкою піддослідних тварин і реєстрували час іммобільності (нерухоме зависання) [262].

2.5 Дослідження антимікробної активності

Дослідження антимікробної активності екстрактів виконано на клінічних ізолятах антибіотикочутливих і антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Бактеріальні культури ідентифікували на основі біохімічних мікротестів «STAPHYtest 16», «ENTEROtest 24», «NEFERMENTtest 24» (Lachema, Чехія), а також із врахуванням комплексу морфологічних і культуральних властивостей згідно з рекомендаціями 9-го видання «Визначника бактерій Берджі». Культури дріжджоподібних грибів ідентифікували на основі 40 біохімічних тестів за допомогою системи VITEK 2 з використанням VITEK 2 YST ID card (bioMérieux, Франція).

Скринінг протимікробної дії рослинних екстрактів здійснювали за допомогою розробленого на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ мікрометоду дифузії в агар. Він характеризується високою чутливістю і дискримінаційною здатністю, що дозволяє надійно диференціювати активні екстракти від неактивних [266, 267]. В чашки Петрі, розташовані на строго горизонтальній та рівній поверхні, заливали по 30 мл агару. Після застигання середовища спеціальним пробійником з рівними краями виготовляли лунки діаметром 4,0 мм. Агар рівномірно засівали суспензією тест-культури (концентрації 1×10^7 КУО/мл). В дослідні лунки вносили по 20 мкл рослинних екстрактів, у контрольні – по 20 мкл екстрагентів (40 %, 70 % і 90 % водного етанолу). Після культивування впродовж 24 год визначали діаметри зон затримки росту бактеріальних тест-культур. Реєстрацію фунгістатичної активності проводили після 2 діб, фунгіцидної – після 4 діб культивування.

Синергізм протимікробної дії екстрактів з еритроміцином досліджено з використанням клінічного ізоляту *Staphylococcus aureus* з неіндуктивним механізмом MLS-резистентності (резистентний до еритроміцину при МБСК 125 мкг/мл, МБЦК 250 мкг/мл без індукції резистентності на кліндаміцин) [267]. Для оцінки синергізму протимікробної дії екстрактів з еритроміцином в поживний агар додавали антибіотик у кінцевій концентрації $1/4$ або $1/64$ МБСК. Після 24 годин інкубації порівнювали діаметри зон затримки стафілокока під

впливом рослинних екстрактів на середовищі без антибіотика та на середовищах із суббактеріостатичними концентраціями еритроміцину.

2.6 Фізичні, хімічні та технологічні методи

Вивчення біологічно активних речовин видів полину проведено з допомогою аналітичних реакцій, тонкошарової та паперової хроматографії, а також титриметричних та спектрофотометричних методів [155, 175, 182, 184]. Відбір проб, визначення числових показників та основних технологічних параметрів трави полину (втрата в масі при висушуванні сировини, питома, об'ємна та насипна маса, пористість, порізність та вільний об'єм шару сировини, ступінь подрібнення) проводили за загальноприйнятими методиками [268]. Стандартизацію екстрактів проводили за вимогами монографії “Екстракти” (ДФУ 2.0 Т 1). Органолептичні та фізико-хімічні показники (опис, ідентифікація (2.2.7), втрата в масі при висушуванні (2.8.17), загальна зола (2.4.16), залишкові кількості органічних розчинників, важкі метали (2.4.8, метод А), мікробіологічна чистота (5.1.4, 2.6.12, 2.6.13) та кількісне визначення діючих речовин (суми поліфенолів в перерахунку на пірогалол)) визначали за загальновідомими методиками [268].

2.7 Статистична обробка результатів експериментів

При дослідженні антимікробної та антигрибкової активності деяких видів роду Полин фактичний матеріал опрацьовано методом варіаційної статистики з вираховуванням середнього арифметичного і його стандартної похибки, достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стюдента, Вілкінсона, Манна-Уїтні, рівень достовірності – $p \leq 0,05$ на комп'ютері в програмі Image Tool 2.0 (UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996) та MS Excel [268].

РОЗДІЛ 3

ОДЕРЖАННЯ І ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ

Результати проведеного аналізу наукових першоджерел показав, що у траві видів роду Полін наявні різні групи БАР, такі як ефірні олії, терпеноїди, флавоноїди, гідроксикоричні, органічні та амінокислоти, дубильні речовини, слиз, вітаміни, мікроелементи та ін. Наявність у траві полину різних груп БАР забезпечує різноманітні фармакологічні властивості.

Багаторічний досвід застосування в народної медицини та результати експериментальних наукових досліджень показали, що види роду Полін застосовуються для лікування різноманітних захворювань як апетитні, жовчогінні, заспокійливі, протизапальні, антимікробні засоби.

Полін гіркий входить до складу настойки гіркої (*Tinctura amara*), шлункових таблеток (*Tabulettae Stomachicae cum extracto Belladonnae*), апетитних та жовчогінних чаїв.

З метою розширення асортименту лікарських засобів актуальним є отримання екстрактів трави п. гіркого й п. звичайного та розробки на їх основі нових лікарських препаратів різної фармакологічної направленості.

3.1 Опрацювання технології одержання екстрактів

На повноту вилучення БАР з досліджуваної сировини впливає ряд факторів, а саме вид екстрагента, ступінь подрібнення сировини, температура та час екстракції, кількість ступенів екстракції [269, 270].

Вихідною сировиною для одержання сухих екстрактів була подрібнена трава п. звичайного й п. гіркого, заготовлена під час цвітіння у 2017 році в Галицькому районі Івано-Франківської області. Траву подрібнювали до розміру частинок 1 – 3 мм. З метою інтенсифікації процесу екстрагування вилучення БАР здійснювали при температурі 40 °С протягом 30 хвилин при

перемішуванні. Це дозволило збільшити швидкість та повноту екстрагування БАР.

Враховуючи потенційну фармакологічну дію та розчинність БАР, які містить рослинна сировина видів полину, як екстрагенти використовували 40 %, 70 % та 90 % водно-спиртові розчини етанолу.

Для ефективності екстрагування трави п. гіркого та п. звичайного нами було визначено коефіцієнти спиртопоглинання при використанні різних розчинників. Результати дослідження наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Результати визначення коефіцієнтів спиртопоглинання для трави полину гіркого та полину звичайного

№ з/п	Сировина	Коефіцієнт спиртопоглинання, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 3		
		40 % етанол	70 % етанол	90 % етанол
1	Трава п. гіркого	3,28 $\pm$ 0,16	2,33 $\pm$ 0,10	2,06 $\pm$ 0,10
2	Трава п. звичайного	3,10 $\pm$ 0,11	2,08 $\pm$ 0,10	2,03 $\pm$ 0,09

Коефіцієнт спиртопоглинання трави п. гіркого в різних екстрагентах становить від 2,06 до 3,28 мл/г, трави п. звичайного – від 2,03 до 3,10 мл/г.

Якість екстрактів, одержаних з використанням різних екстрагентів, оцінювали за вмістом суми поліфенолів. Результати дослідження наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Вплив виду екстрагента на вихід БАР з трави полину гіркого та полину звичайного

№ з/п	Сировина	Екстрагент	Вміст суми поліфенолів, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6
1	2	3	4
1	Трава п. гіркого	40 % етанол	2,92 $\pm$ 0,18

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4
1	Трава п. гіркого	70 % етанол	$4,43 \pm 0,13$
		90 % етанол	$2,33 \pm 0,11$
2	Трава п. звичайного	40 % етанол	$4,71 \pm 0,15$
		70 % етанол	$6,00 \pm 0,21$
		90 % етанол	$3,12 \pm 0,11$

Отримані дані (табл. 3.2) свідчать, що найкращим екстрагентом, який забезпечує максимальний вихід БАР з трави видів полину є 70 % етанол.

При проведенні досліджень спиртові екстракти отримували методом мацерації з перемішуванням при нагріванні. Оскільки більш ефективним методом є ремацерація [269, 271 – 273], ми визначали кількість ступенів екстракції, які б забезпечили оптимальне співвідношення концентрації біологічно активних речовин та об'єму готового спиртового екстракту. Встановлено, що оптимальною є трикратна екстракція.

Одержання сухих екстрактів. Сухі екстракти трави п. гіркого та п. звичайного одержували трикратною екстракцією сировини 70 % етанолом у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10, враховуючи коефіцієнт поглинання екстрагенту, при температурі 40 °C протягом 30 хвилин.

Технологію одержання сухого екстракту наводимо на прикладі трави полину звичайного.

Повітряно-суху сировину полину звичайного подрібнювали до розміру частинок 1,0 – 3,0 мм та екстрагували 70 % етанолом у співвідношенні (сировина – екстрагент) 1:10 (з урахуванням коефіцієнта спиртопоглинання) на водяному нагрівнику при температурі 40 °C протягом 30 хвилин. Витяжку зливали, а сировину екстрагували в аналогічних умовах ще двічі. Отримані витяжки об'єднували, проціджували, відстоювали при 8 – 10 °C протягом 10 - 12 годин, фільтрували та відганяли етанол під вакуумом. Після відгонки етанолу загальний об'єм екстракту доводили водою очищеною до початкового

об'єму. Одержаний екстракт розливали в стерильні флакони по 200 мл і висушували ліофільно. Екстракти заморожували в спиртових ваннах при температурі спирту не вище -40°C протягом 30 хв. Після цього флакони з замороженими витяжками поміщали в холодильник, закалювали при температурі не вище -30°C і зберігали перед завантаженням в сублімаційний апарат протягом 12 год. Висушування витяжок проводили в сублімаційному апараті типу КС-30. Для одержання екстракту загальна тривалість висушування становить 28 – 32 години.

Одержаний екстракт трави п. звичайного – це пухкий порошок коричневого кольору, зі специфічним запахом. Вихід кінцевого продукту становить 28,58 %.

Аналогічно отримували екстракт трави п. гіркого.

Одержаний екстракт трави п. гіркого – це пухкий порошок світло-коричневого кольору, гіркого смаку, зі специфічним запахом. Вихід кінцевого продукту становить 22,45 %.

Спосіб одержання екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного захищено патентами України на корисну модель № 144565 та № 146305 [274, 275]. Згідно з результатами експериментальних фармакологічних досліджень встановлено, що екстракт ПГ-7 виявляє протизапальну, антимікробну та гепатопротекторну активність, що дозволяє рекомендувати його при комплексному лікуванні гепатобіліарної системи, екстракт ПЗ-7 – протизапальну, антимікробну та противиразкову активність, що дозволяє рекомендувати його при запальних захворюваннях ШКТ.

3.2 Стандартизація екстрактів полину

Оцінку якості екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного проводили за основними групами БАР, що відповідають за фармакологічну активність та екстрагуються у водно-спиртові розчини. Виявлення груп діючих речовин та

визначення їх кількісного вмісту проводили за описаними загальновідомими методиками [268].

Одержані екстракти трави полину давали позитивні реакції з розчином заліза (III) амонію сульфату (таніни), ціанідиною пробою, з 2 % розчином алюмінію хлориду і 10 % розчином натрію гідроксиду (флавоноїди), із розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофенолятом (органічні кислоти).

Таблиця 3.3

Результати ідентифікації БАР в екстрактах трави полину гіркого та полину звичайного

БАР	Реакція ідентифікації	Аналітичний ефект
Таніни	Розчин заліза (III) амонію сульфат	Чорно-синє забарвлення розчину
Флавоноїди	Ціанідинова проба	Рожево-червоне забарвлення
	2 % розчин натрію карбонату	Жовте забарвлення розчину
Аскорбінова кислота	Розчин натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту	Відновлення реактиву синього кольору до безбарвних лейкополук

В одержаних екстрактах досліджено кількісний вміст основних груп БАР, результати визначення яких наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Кількісний вміст біологічно активних речовин в екстрактах трави полину гіркого та полину звичайного

Найменування БАР	Кількісний вміст БАР, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=3	
	ПГ-7	ПЗ-7
1	2	3
Сума поліфенолів	18,17 ± 0,43	20,32 ± 0,33
Таніни	12,41 ± 0,29	14,36 ± 0,24
Флавоноїди	6,15 ± 0,19	5,58 ± 0,13
Гідроксикоричні кислоти	5,34 ± 0,29	7,36 ± 0,14

Продовж. табл. 3.4

1	2	3
Органічні кислоти	$3,29 \pm 0,18$	$2,54 \pm 0,12$

Проведені дослідження показали (табл. 3.4), що отримані екстракти містять значні кількості БАР, які забезпечуватимуть гепатопротекторну, противиразкову, протизапальну дії.

При створенні високоефективних фітопрепаратів важливим є питання їх стандартизації [273, 276, 277]. З метою стандартизації екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного визначали ряд числових показників у 5 серіях екстракту, отриманих в умовах лабораторії згідно з монографією “Екстракти” (ДФУ 2.0). Оцінку якості одержаних субстанцій здійснювали за наступними показниками: опис, розчинність, ідентифікація, кількість залишкових розчинників, кількісне визначення БАР, втрата в масі при висушуванні, важкі метали, мікробіологічна чистота.

Показники якості екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного наведено в табл. 3.5 та 3.6.

Таблиця 3.5

Показники якості екстракту трави полину звичайного

№ з/п	Досліджувані параметри	Серія 0001	Серія 0002	Серія 0003	Серія 0004	Серія 0005
1	2	3	4	5	6	7
1	Опис	Пухкий порошок коричневого кольору, зі специфічним запахом				
2	Ідентифікація діючих речовин	Реакція позитивна				
3	Важкі метали, не більше 0,001 %	Відповідає				
4	Втрата в масі при висушуванні, не більше 5,0 %	4,63	4,60	4,49	4,53	4,60

Продовж. табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7
5	Мікробіологічна чистота	В 1 г субстанції не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно). Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г				
6	Залишкові кількості органічних розчинників, не більше 0,5 %	Відповідає				
7	Сума поліфенолів, не менше 18 %	20,32	19,53	19,55	19,25	18,73

Таблиця 3.6

Показники якості екстракту трави полину гіркого

№ з/п	Досліджувані параметри	Серія 0001	Серія 0002	Серія 0003	Серія 0004	Серія 0005
1	2	3	4	5	6	7
1	Опис	Пухкий порошок світло-коричневого кольору, зі специфічним запахом				
2	Ідентифікація діючих речовин	Реакція позитивна				
3	Важкі метали, не більше 0,001 %	Відповідає				
4	Втрата в масі при висушуванні, не більше 5,0 %	3,67	3,77	3,84	3,71	3,76
5	Залишкові кількості органічних розчинників, не більше 0,5 %	Відповідає				
6	Мікробіологічна чистота	В 1 г субстанції не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно). Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г				

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7
7	Сума поліфенолів, не менше 16 %	18,17	17,53	17,55	17,25	16,73

Отримані екстракти витримували випробування на важкі метали, вміст яких не перевищував 0,001 %.

Екстракти ПЗ-7 та ПГ-7 являли собою гігроскопічні світло-коричневі та коричневі пухкі порошки зі специфічним запахом, мало розчинні у воді *P*, розчинні в 70 % етанолі *P*, нерозчинні в органічних розчинниках. Втрата в масі при висушуванні складала 4,20 % та 3,75 % відповідно, що відповідає вимогам до сухих екстрактів (не більше 5 %). Вміст суми поліфенолів, в екстракті ПЗ-7 становить 18,73 - 20,32 %, в екстракті ПГ-7 – 16,73 - 18,17 %.

3.3 Розробка складу та технології гранул з екстрактом трави полину звичайного

На основі екстракту трави полину звичайного нами розроблено склад та опрацьовано технологію гранул.

Гранули являють собою конгломерат на основі порошків нативної ЛРС чи екстрактів, а технологічний процес їх отримання забезпечує максимальне збереження всього рослинного комплексу БАР [278, 279].

Гранули розробляли за консультативної допомоги завідувача кафедри заводської технології ліків, доктора фармацевтичних наук, професора Рубан О.А.

На першому етапі досліджень визначали основні технологічні властивості екстракту п. звичайного, а саме плинність, насипну густину до та після ущільнення, кут природного укусу та втрату в масі при висушуванні. Технологічні характеристики екстракту п. звичайного ПЗ-7 наведено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Технологічні властивості сухого екстракту трави полину звичайного

Технологічні характеристики (n=5)	ПЗ-7
Плинність, г/с	Відсутня
Насипна густина при вільному падінні, г/см ³	0,12 ± 0,009
Насипна густина при ущільненні г/см ³	0,17 ± 0,007
Показник стисливості, %	29,41
Коефіцієнт Гауснера	1,42
Кут природного укусу, градуси	73 ± 1,98
Втрата в масі при висушуванні, %	3,57 ± 0,06

Отримані дані свідчать, що екстракт трави п. звичайного має незадовільні технологічні властивості, а це зумовлює труднощі при розробці ЛФ на їх основі. Екстракт не має плинності (табл. 3.7), про що свідчить велике значення кута природного укусу. Невисокий показник насипної густини до і після ущільнення, високий показник стисливості та коефіцієнта Гауснера вказують на нещільне просторове розташування частинок екстрактів. Тому для покращення перелічених технологічних характеристик екстракту до складу гранул необхідно вводити ефективні допоміжні речовини.

При виборі допоміжних речовин керувались Наказом № 339 МОЗ України від 16.06.2007 р. «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу» [280].

Враховуючи фізико-хімічні властивості екстракту трави п. звичайного, нами обрано як допоміжні речовини аскорбінову кислоту, сахарин, сорбіт та 1 % розчин МЦ, які широко використовують в технології виготовлення твердих ЛФ.

Для покращення сипкості як наповнювач та коригент смаку було обрано сорбіт гранульований (сорбітол), що дало можливість використовувати розроблену ЛФ також і хворим на цукровий діабет. Сорбіт зареєстровано як харчову добавку за кодом Е 420.

Для корекції смаку також використано сахарин та аскорбінову кислоту. Сахарин не засвоюється організмом і швидко виводиться з сечею у незмінному стані, тому його вважають нешкідливим для організму людини. Кислота аскорбінова сприяє регуляції окисно-відновних процесів у тканинах, вуглеводного обміну, регенерації тканин, синтезу колагену і проколагену, стимулює захисні реакції організму, підвищує опірність організму до інфекцій.

Опираючись на дані літератури, як зволожувач використовували 1 % розчин МЦ. При визначенні оптимальної кількості зволожувача, який додавали до маси для одержання гранул, проводили визначення фракційного складу. Вивчення технологічних властивостей одержаних гранул дозволило виявити фракційний оптимум, який утворювався при введенні у гранульовану масу 3-х крапель 1 % розчину МЦ при виготовленні гранул з екстрактом ПЗ-7 (на 10 г екстракту). Гранули готували методом вологого гранулювання. Нами було виготовлено ряд зразків гранул на основі екстракту ПЗ-7 з різним співвідношенням запропонованих допоміжних речовин та визначено їх технологічні властивості. Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється. За результатами досліджень обрано оптимальні композиції гранул, склад яких наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Склад гранул на основі екстракту трави полину звичайного

Найменування інгредієнта	Кількісний вміст компонентів на 100 г
Екстракт ПЗ-7	3,0
Аскорбінова кислота	3,0
Сахарин	1,0
1 % розчин МЦ	25 крапель
Сорбіт	до 100,0

Технологічний процес отримання гранул з екстрактом трави полину наведено на рис. 3.1.

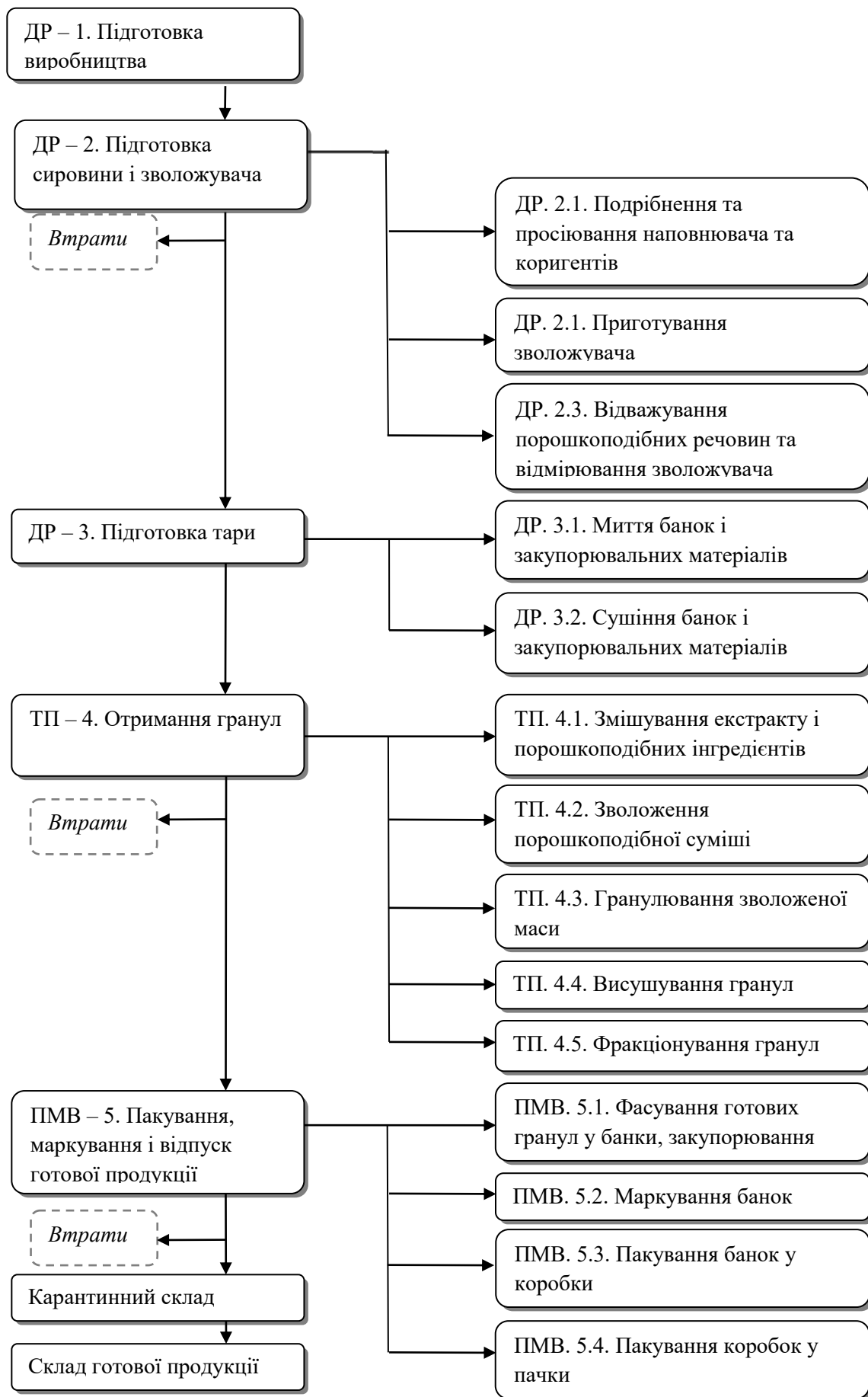


Рис. 3.1. Технологічна схема виготовлення гранул з екстрактом полину звичайного

Після отримання гранул досліджували їх органолептичні, технологічні та фізико-хімічні властивості [268].

Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Технологічні характеристики гранул

Параметри оцінки	Гранули з екстрактом ПЗ-7
Зовнішній вигляд	Світло-коричневі гранули кулясто-овальної форми з гладкою поверхнею, при натисканні не роздавлюються
Плинність, г/с	$13,39 \pm 2,53$
Насипна густина при вільному падінні, г/см ³	$0,23 \pm 0,005$
Насипна густина при ущільненні г/см ³	$0,25 \pm 0,003$
Показник стисливості, %	8,0
Коефіцієнт Гауснера	1,1
Кут природного укосу, градуси	$26,60 \pm 2,08$
Втрата в масі при висушуванні, %	$2,44 \pm 0,045$
Розчинність, хв	$1,17 \pm 0,18$

В результаті проведених досліджень (табл. 3.9) встановлено, що зразки гранул характеризувалися високою плинністю, про що свідчили близькі значення насипної густини до та після ущільнення та невелика кількість пилоподібної фракції. Отримані гранули характеризувалися також невеликими значеннями кута природного укосу, показника стисливості та коефіцієнта Гауснера.

Дослідження технологічних властивостей гранул показали їх переваги перед сухими екстрактами. Істотно зріс показник плинності, сипкість гранул з лійки набула плавного рівномірного характеру, що вказує на доцільність

використання вологої грануляції для отримання гранул з екстрактом трави п. звичайного [281].

З метою оцінки та контролю якості, а також для вивчення стабільності гранул в процесі зберігання, нами проведено виявлення та кількісне визначення вмісту БАР за загальноприйнятими методиками.

Результати визначення показників якості гранул з екстрактом полину звичайного наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Кількісний вміст БАР в гранулах з екстрактом полину звичайного

Найменування БАР	Кількісний вміст БАР, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=3
Сума поліфенолів	0,60 $\pm$ 0,0185

За результатами проведених досліджень (табл. 3.10) встановлено, що вміст суми поліфенолів у гранулах з екстрактом п. звичайного становить (0,60 $\pm$ 0,0185) %.

Екстракт ПЗ-7 проявляє протизапальну та протипухлинну дію, прискорює процеси регенерації СОШ, сприяє загоєнню виразок та ерозій, прискорює епітелізацію тканин. Це дозволяє запропонувати гранули з екстрактом п. звичайного як лікувально-профілактичний засіб при запальних захворюваннях ШКТ.

Висновки до розділу 3

1. Встановлено оптимальні умови одержання сухих екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного. Вихід одержаних екстрактів становив 22,45 - 28,58 % в залежності від виду сировини.

2. Кількісний вміст суми поліфенолів та танінів у екстрактах становив 18,17 - 20,32 % та 12,41 - 14,36 %, флавоноїдів 5,58 - 6,15 %, гідроксикоричних кислот 5,34 - 7,36 %, органічних кислот 2,54 - 3,29 % при використанні різних видів полину.

3. Розроблено лікарську форму з екстрактом трави полину звичайного у формі гранул, визначено їх технологічні характеристики та вміст суми поліфенолів.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № u 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19.

2. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночно В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № u 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6.

3. Федін Р. М., Тучак Н. І., Грицик Р. А. Розробка складу та технологія гранул з рослинними екстрактами. *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 2 (75), додаток. С. 85 – 87.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ

4.1 Оцінка гострої токсичності

Одним з перспективних джерел створення лікарських засобів із гепатопротекторною активністю є види полину, дія яких обумовлена наявністю різних груп біологічно активних сполук [181], як стверджує В.Ф. Корсун. Для встановлення безпечності нових лікарських засобів чи субстанцій обов'язковим є вивчення їх токсичності.

Для визначення гострої токсичності екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 використовували методику доклінічного вивчення нешкідливості лікарських препаратів (Стефанов О.В., 2001). Для екстрактів трави полину гіркого та звичайного за LD50 умовно прийняті максимально введені дози. Результати досліджень токсичності рослинних екстрактів наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів трави полину

Назва досліджуваної субстанції	Доза, мг/кг	Результат спостереження, кількість загиблених тварин / загальна кількість тварин у групі	Клас токсичності
Екстракт трави полину гіркого	6000	0/6	V клас
Екстракт трави полину звичайного	6000	0/6	V клас

Як показали проведені дослідження, після внутрішньошлункового введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг загибелі тварин не спостерігали (табл. 4.1): тварини були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові й світлові подразники,

процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом не спостерігали.

Збільшення маси тіла в дослідних групах не відрізнялось від інтактних тварин (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Зміна маси тіла експериментальних тварин після одноразового введення екстрактів полину гіркого та полину звичайного

Досліджуванні засоби	Маса тіла білих мишей, г, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6	
	До початку експерименту	14 день
Екстракт трави <i>полину гіркого</i>	19,5±0,77	20,4±0,57
Екстракт трави <i>полину звичайного</i>	19,6±0,55	20,5±0,52
Інтактні тварини	19,7±0,97	20,8±0,63

Отже, в результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

4.2 Дослідження хронічної токсичності

За умови 6-місячного введення екстракту ПЗ-7 та ПГ-7 загибелі тварин не відмічали. Вони залишалися рухливими, за зовнішнім виглядом, поведінкою та відношенням до їжі не відрізнялися від контрольної групи тварин. Аналіз динаміки маси тіла щурів показав, що вже до кінця 1 місяця щури мали прибавку в масі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Динаміка маси тіла щурів при застосуванні екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7
в різних дозах протягом 6 місяців**

Умови досліджу		Маса тіла щурів, г			
		Вихідні дані	1 місяць	3 місяці	6 місяців
Контроль		174,3 ± 1,3	192,4 ± 1,4	220,1 ± 3,9	251,9 ± 4,1
Екстракт ПЗ-7	ЕД50	175,3 ± 1,2	201,2 ± 1,7	228,7 ± 2,7	259,7 ± 3,9
	5ЕД50	172,8 ± 1,4	199,4 ± 1,8	227,9 ± 3,1	258,7 ± 3,8
	10ЕД50	178,1 ± 1,3	200,4 ± 1,3	228,1 ± 3,8	258,1 ± 4,1
Екстракт ПГ-7	ЕД50	174,8 ± 1,1	209,1 ± 1,2	231,4 ± 3,7	264,6 ± 3,5
	5ЕД50	175,7 ± 1,2	208,7 ± 1,5	229,7 ± 3,4	263,2 ± 3,8
	10ЕД50	173,2 ± 1,6	206,3 ± 1,4	230,8 ± 3,5	266,1 ± 4,1

Результати табл. 4.3 свідчать, що до кінця експерименту маса щурів збільшилася на 44,5 % у контрольній групі та на 49,7–53,6 % – у дослідних групах тварин. Підвищення маси тіла у фізіологічних межах тварин усіх груп свідчить про відсутність токсичного впливу екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7 на процеси трофіки. Під час вивчення хронічної токсичності макроскопічних і мікроскопічних змін у досліджуваних органах не виявлено.

4.3 Динаміка біохімічних показників у крові

Результати досліджень деяких біохімічних показників дослідних тварин на 14 добу експериментального дослідження гострої токсичності представлено в табл. 4.4.

Результати досліджень, наведені в табл. 4.4, свідчать, що біохімічні показники крові мишей під впливом екстрактів трави полину гіркого та звичайного перебувають у межах показників інтактної групи.

Таблиця 4.4

**Біохімічні показники крові мишей через 14 діб після одноразового
введення екстрактів полину гіркого та полину звичайного**

Досліджу- ванні засоби	Досліджувані параметри, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6					
	Глюкоза сироватки, ммоль/л	Загальні ліпіди, г/л	Холестерин, ммоль/л	Залишковий азот, мг/о	Сечовина, ммоль/л	Церулоплазмін, у.о.
Екстракт трави <i>полину</i> <i>гіркого</i>	6,15 $\pm 0,26^*$	6,35 $\pm 0,31^*$	2,89 $\pm 0,14^*$	39,2 $\pm 2,24^*$	42,5 $\pm 2,10^*$	27,3 $\pm 1,98^*$
Екстракт трави <i>полину</i> <i>звичайного</i>	6,20 $\pm 0,21^*$	6,46 $\pm 0,28^*$	2,88 $\pm 0,11^*$	38,9 $\pm 2,01^*$	43,3 $\pm 2,28^*$	27,7 $\pm 2,25^*$
Інтактні тварини	6,23 $\pm 0,27$	6,41 $\pm 0,30$	2,82 $\pm 0,18$	38,5 $\pm 2,28$	43,8 $\pm 2,43$	26,2 $\pm 1,20$

Примітка. * - достовірність відхилення стосовно даних груп інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

В результаті проведених біохімічних досліджень встановлено, що при одноразовому введенні рослинних екстрактів в умовах гострого дослідження статистично достовірних змін вищевказаних показників не спостерігається.

Результати дослідження біохімічних параметрів крові мишей при одноразовому введенні рослинних екстрактів вказують на те, що досліджувані препарати не мають токсичного впливу на організм. Про це засвідчують біохімічні показники, серед яких рівень глюкози, сечовини, залишкового азоту, які у периферичній крові перебувають у межах інтактних тварин.

Результати досліджень деяких біохімічних показників дослідних тварин при дослідженні хронічної токсичності екстрактів полинів наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Біохімічні показники крові при застосуванні екстрактів
ПЗ-7 та ПГ-7 в різних дозах протягом 6 місяців**

Показник	Досліджувані параметри, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6						
	Група тварин						
	Контроль	ПЗ-7			ПГ-7		
		ЕД50	5ЕД50	10ЕД50	ЕД50	5ЕД50	10ЕД50
Гемоглобін, г/л	142,2 ± 2,42	144,3 ± 2,26*	146,4 ± 1,45*	144,6 ± 2,58*	141,5 ± 5,3	143,3 ± 5,9*	145,8 ± 6,2*
Глюкоза сироватки, ммоль/л	6,15 ± 0,03	6,18 ± 0,05	6,21 ± 0,04	6,18 ± 0,06	6,14 ± 0,04*	6,26 ± 0,02	6,19 ± 0,05
Загальні ліпіди, г/л	6,35 ± 0,03	6,26 ± 0,04*	6,41 ± 0,06	6,33 ± 0,05*	6,31 ± 0,05*	6,29 ± 0,04*	6,38 ± 0,05
Холестерин, ммоль/л	2,89 ± 0,16	2,68 ± 0,15*	2,79 ± 0,13*	2,81 ± 0,09*	2,65 ± 0,13*	2,93 ± 0,14	2,80 ± 0,15*
Залишковий азот, мг%	39,2 ± 0,65	38,5 ± 1,28*	38,7 ± 0,97*	38,9 ± 1,61*	39,4 ± 1,29	39,1 ± 1,28	39,4 ± 1,62
Сечовина, ммоль/л	6,67 ± 0,50	4,20 ± 0,11*	4,11 ± 0,11*	4,30 ± 0,11*	4,45 ± 0,33*	4,29 ± 0,10*	5,06 ± 0,26*
Церулоплазмін, у.о.	27,3 ± 1,29	26,2 ± 0,81*	26,6 ± 0,97*	26,9 ± 0,81*	26,9 ± 0,97*	26,4 ± 0,60*	27,0 ± 1,13*
АлАТ, мкмоль/год·мл	0,24 ± 0,011	0,19 ± 0,012*	0,22 ± 0,012*	0,20 ± 0,012*	0,21 ± 0,012*	0,19 ± 0,012*	0,23 ± 0,011*
ТБК-реактанти, нмоль/мл	3,52 ± 0,07	3,27 ± 0,06*	3,24 ± 0,06*	3,47 ± 0,07*	3,50 ± 0,08*	3,54 ± 0,09	3,44 ± 0,09*

Примітка. * - достовірність відхилення по відношенню до даних груп інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Впродовж терміну дослідження (6 місяців) ознак інтоксикації, а також летальності щурів обох статей, які внутрішньошлунково отримували

досліджувані екстракти у вигляді водних розчинів у трьох дозах (умовно терапевтичній ЕД₅₀, максимальній для виявлення передбачуваної токсичності 10 ЕД₅₀ та проміжній 5 ЕД₅₀), не було.

Значення АлАТ протягом 6 місяців не відрізнялося від даних ферменту контрольної групи тварин. Порушень метаболічних процесів або ознак органотоксичної дії за критеріями глікемії, азотемії, ферментемії, гепатотоксичної дії не встановлено. Уміст холестерину залишався в межах фізіологічних значень. Таким чином, можна зробити висновок, що всі досліджені показники відповідали фізіологічній нормі та практично не відрізнялися від даних тварин контрольної групи. Можна стверджувати, про відсутність токсичної дії досліджуваних екстрактів (ПЗ-7 та ПГ-7) при тривалому (6 місяців) внутрішньошлунковому введенні в умовно терапевтичній ЕД₅₀, максимальній для виявлення передбачуваної токсичності 10 ЕД₅₀ та проміжній 5 ЕД₅₀ дозах екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7.

4.4 Динаміка гематологічних показників

Результати досліджень деяких гематологічних показників дослідних тварин на 14 добу експерименту представлено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Гематологічні показники крові мишей через 14 діб після одноразового введення екстрактів полину гіркого та полину звичайного

Досліджувані засоби	Досліджувані параметри, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6			
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	ШОЕ, мм/год
1	2	3	4	5
Екстракт трави <i>полину гіркого</i>	130,8 ±2,24	7,98 ±0,35*	7,6 ±0,3*	4,18 ±0,28*
Екстракт трави <i>полину звичайного</i>	132,5 ±2,21	8,13 ±0,27*	7,5 ±0,26*	4,06 ±0,21*

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4	5
Інтактні тварини	132,8 ± 2,80	8,11 ± 0,43	7,4 ± 0,28	4,08 ± 0,21

Примітка. * - достовірність відхилення по відношенню до даних груп інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень, наведені в табл. 4.6, свідчать, що показники периферичної крові мишей під впливом екстрактів трави полину гіркого та звичайного перебувають у межах показників інтактної групи.

В результаті проведених гематологічних досліджень встановлено, що при одноразовому введенні рослинних екстрактів в умовах гострого дослідження статистично достовірних змін вищевказаних показників не спостерігається.

Результати дослідження гематологічних параметрів крові мишей при одноразовому введенні рослинних екстрактів вказують на те, що досліджувані препарати не мають токсичного впливу на організм. Про це засвідчують біохімічні та гематологічні показники, серед яких кількість лейкоцитів, еритроцитів і рівень гемоглобіну, які у периферичній крові перебувають у межах інтактних тварин. Результати досліджень деяких гематологічних показників дослідних тварин при застосуванні екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7 в різних дозах протягом 6 місяців представлено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Показники периферичної крові при застосуванні екстрактів
ПЗ-7 та ПГ-7 в різних дозах протягом 6 місяців**

Показник	Досліджувані параметри, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6						
	Група тварин						
	Контроль	ПЗ-7			ПГ-7		
		ЕД50	5ЕД50	10ЕД50	ЕД50	5ЕД50	10ЕД50
1	2	3	4	5	6	7	8
Гемоглобін, г/л	121,60 ± 1,14	121,40 ± 1,06	120,18 ± 0,93	122,35 ± 1,14*	120,12 ± 1,05	121,76 ± 1,19	122,40 ± 1,14*

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Колір	Жовто-солом'яний	Відповідає						
Запах	Нерізкий	Відповідає						
Діурез, мл/добу		4,21 ± 0,12	4,21 ± 0,18	4,22 ± 0,11	4,20 ± 0,10	4,24 ± 0,11	4,25 ± 0,19	4,27 ± 0,12
Питома щільність		1,009 ± 0,002	1,014 ± 0,002	1,015 ± 0,001	1,018 ± 0,002	1,012 ± 0,002	1,011 ± 0,001	1,018 ± 0,002
pH	4-7	6,43 ± 0,21	6,26 ± 0,21	6,84 ± 0,22	5,96 ± 0,22	6,67 ± 0,21	5,03 ± 0,18	5,58 ± 0,18
Білок, мг на добу	Відсутній або до 0,033 г/л	0,027 ± 0,002	0,026 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,017 ± 0,001	0,016 ± 0,001	0,017 ± 0,001	0,016 ± 0,001
Глюкоза,	Відсутня або до 0,8 ммоль/л	0	0	0	0	0	0	0
Креатинін, мг/л	290	278,40 ± 3,31*	286,32 ± 3,31*	267,39 ± 3,11*	281,21 ± 3,31*	280,45 ± 3,11*	279,24 ± 2,99*	281,12 ± 3,16*
Сечовина, мм/л	380	368,6 ± 1,35*	378,2 ± 1,95*	371,1 ± 1,20*	365,1 ± 1,15*	369,5 ± 1,35*	370,3 ± 2,08*	370,0 ± 2,00

Примітка. * - достовірність відхилення по відношенню до даних груп інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Впродовж терміну дослідження (6 місяців) показників сечі при вивченні хронічної токсичності екстрактів полинів, які внутрішньошлунково отримували досліджувані екстракти у вигляді водних розчинів у трьох дозах (умовно терапевтичній ЕД₅₀, максимальній для виявлення передбачуваної токсичності 10 ЕД₅₀ та проміжній 5 ЕД₅₀), не викликало змін з боку видільної системи. Показники вмісту білка, глюкози, креатиніну та сечовини в дослідних групах

статистично достовірно не відрізнялися від групи контролю та не змінювалися протягом усього експерименту. Питома щільність сечі як до початку досліду, так і протягом 6 місяців не відхилялася від норми та складала в середньому 1,009–1,018. Білок у сечі тварин усіх дослідних груп був відсутнім. Показники діурезу тварин дослідної групи статистично не відрізнялися від вихідних даних контрольної групи. Отже, негативного впливу екстракту ПЗ-7 та ПГ-7 на видільну систему не виявлено.

4.6 Гістоморфологічне дослідження внутрішніх органів

При дослідженні гострої токсичності екстрактів полинів макроскопічно внутрішні органи мали звичайну будову та правильне розміщення.

При вивченні гістологічної картини печінки тварин першої, другої та третьої досліджуваних груп дистрофічні зміни та явища деструкції структурної організації елементів органу, ознак виражених розладів гемодинаміки виявлені не були.

Результати морфологічних досліджень представлено на рис. 4.1 – 4.3.

На світлооптичному рівні дослідження гістологічних зрізів печінки у групі контролю встановлено, що гепатоцити з чіткими контурами ядер, формують дольки без явищ дистрофії (рис. 4.1). На внутрішній межі дольки розміщені портальні зони. Сполучнотканинні прошарки не візуалізуються.

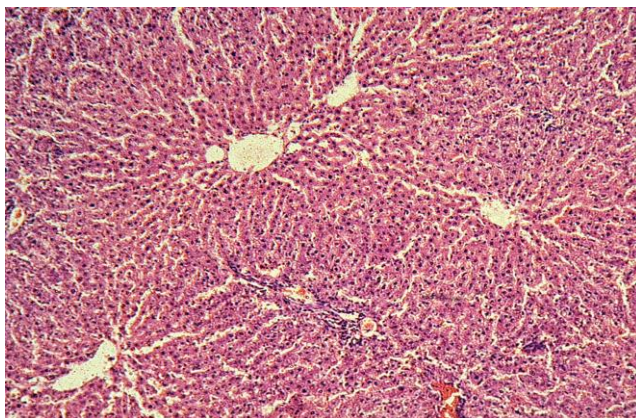


Рис. 4.1 Гістоструктура печінки тварин контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 100$

При вивченні гістологічних препаратів тварин контрольної групи місцями окремі гепатоцити в стані зернистої, вакуольної дистрофії, окремі із збільшеним ядром, зустрічаються двоядерні гепатоцити. Печінкові балки збережені, включають два, місцями більше, ряд гепатоцитів з нормальними та гіперхромними ядрами. Спостерігається нерівномірне кровонаповнення синусоїдальних капілярів. Гістологічна картина печінки відповідає нормі.

Мікроскопічно печінкові часточки або ацинуси побудовані з печінкових балок та синусоїдних гемокапілярів. Печінкові балки розташовуються радіально і складаються з гепатоцитів різних розмірів.

Гепатоцити печінки тварин експериментальної групи при забарвленні гематоксиліном і еозином мають типову структуру. Це клітини полігональної форми, переважно з одним округлим ядром. Ядра розміщені центрально, забарвлені базофільно, містять ядерця. Гепатоцити розташовуються у два ряди і формують в печінковій часточці пластинки або балки (рис. 4.2).

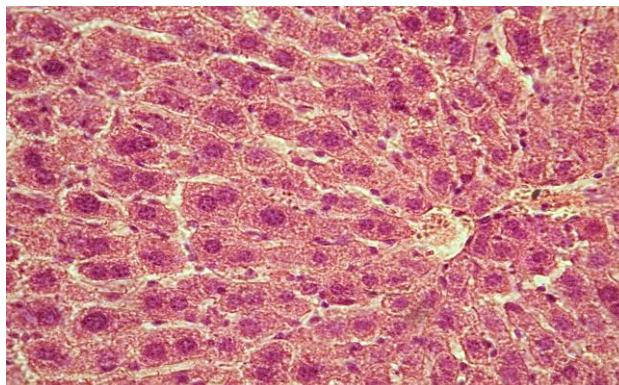


Рис. 4.2 Гістоструктура печінки тварин експериментальної групи. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 400$

Між печінковими балками в радіальному напрямку від периферії до центру часточки прямують капіляри, які несуть змішану кров до центральної печінкової вени. Просвіт синусоїдних гемокапілярів має неправильну форму і містить еритроцити. Стінка капілярів побудована з ендотеліоцитів, які розміщуються на базальній мембрані. В інших ділянках між ендотеліоцитами можна розрізнити зірчасті макрофаги (клітини Купфера). Навколо капілярів перисинусоїдний простір (простір Діссе) вузький, у якому містяться

мікрроворсинки васкулярної поверхні гепатоцитів і відростки перисинусоїдних ліпоцитів (зірчастих клітин, клітин Іто). У перисинусоїдному просторі ледь прослідковуються тонкі ретикулярні волокна сполучної тканини.

Між сусідніми гепатоцитами з біліарної сторони заглибини утворюють жовчні капіляри і не проглядаються на світлооптичному рівні в даної групи тварин.

Строма портальних трактів утворена пучками еластичних та колагенових волокон I типу, містить фібробласти, макрофаги, гістіоцити, поодинокі лімфоцити і поліморфно-ядерні лейкоцити (рис. 4.3).

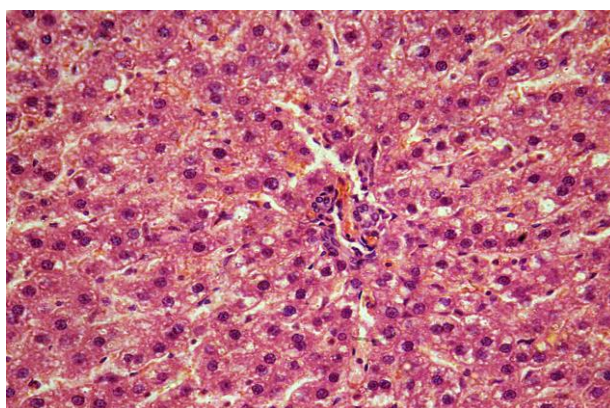


Рис. 4.3 Гістоструктура печінки тварин експериментальної групи. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

Всередині трактів розміщені триади, утворені артеріолою, веною і жовчним протоком. Стінка артерій представлена вираженою інтимою, внутрішньою еластичною мембраною та декількома рядами гладком'язевих клітин середнього шару. Термінальні артеріоли дрібніші, без еластичної мембрани, а міоцити гладких м'язів розміщені одним шаром. Портальні вени мають широкий просвіт, обмежені одним шаром ендотеліальних клітин на базальній мембрані. На периферії портальних трактів розміщені жовчні протоки представлені двома рядами епітеліальних клітин з овальними ядрами та вузькою цитоплазматичною облямівкою на базальній мембрані, утвореною колагеном IV типу.

Центральні вени представлені широким просвітом, обмеженим одним шаром ендотеліальних клітин на базальній мембрані.

На розрізі нирки визначається кірковий та мозковий шари. Структура нефрона по всій довжині виразна. Клубочки без особливостей. Просвіт капсул та каналців порожній. Капсула та інтерстицій без особливостей.

На препаратах міокарду представлені серцево-м'язеві волокна з елементами ендомізію, зрізані в різних напрямках, кардіоміоцити без ознак гіпертрофії, з помірно вираженого посмугованістю міофібрил. Ядра визначаються чітко, розміщені, як правило, в центрі, інтенсивність зафарбування та форма відповідає нормі. Тінкторіальні властивості тканини не змінені. Капіляри повнокровні.

На препаратах легень альвеолярна структура звичайної будови: перегородки тонкі, альвеоли вільні від вмісту.

На препаратах шлунка співвідношення клітин залоз нормальне.

При патоморфологічному дослідженні внутрішніх органів білих мишей змін у внутрішніх органах в порівнянні з інтактними тваринами не виявлено.

Висновки до розділу 4

1. В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

2. При вивченні хронічної токсичності екстрактів полину звичайного та полину гіркого встановлено, що протягом 6 місячного щоденного введення досліджуваних екстрактів загибелі тварин не спостерігалось. При тривалому введенні досліджуваних екстрактів змін показників життєво важливих систем не

спостерігалось, що свідчить про відсутність токсичного впливу на організм тварин при тривалому застосуванні.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А. Фармакологічні властивості екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармаком.* 2018. № 3 (додаток). С. 33 – 38.

2. Грицик Р. А., Струк О. А., Кіреєв І.В., Іваночко В. М. Вивчення гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармацевтичний часопис.* 2019. № 2 (50). С. 67 – 75.

3. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині / А. М. Ковальова, Р. А. Грицик, І. В. Кіреєв, О. В. Очкур. Івано-Франківськ : Супрун В. П., 2021. 152 с.

4. Грицик Р. А. Дослідження токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину. *XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : Матеріали XVII конгресу, м. Тернопіль, 22 – 24 квіт. 2013 р., Тернопіль, 2013. С. 234.

5. Roman Hrytsyk Toxicity, hepatoprotective and antiulcer study of Artemisia extracts. *7 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15)*, 24 – 26 of June 2015. Kosice, Slovakia, 2015. P. 37.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ

5.1 Дослідження противиразкової активності

В останні десятиріччя спостерігається зростання попиту на ефективні та безпечні лікарські засоби природного походження, що насамперед пов'язують з комплексною дією БАР лікарських рослин [282].

На сьогодні проблема фармакологічної корекції виразкової хвороби та виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки залишається не до кінця вирішеною. При лікуванні даних захворювань традиційно використовують велику кількість лікарських препаратів, серед яких антацидні, антисекреторні, обволікаючі, адсорбуючі, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби та препарати, що впливають на нервову систему тощо [283 – 285].

Попри високу ефективність, лікарські препарати мають цілу низку побічних реакцій, що знижує як їх переносимість, так і результати лікування виразкової хвороби. Лікування виразкової хвороби потребує призначення хворому декількох препаратів з метою впливу на багатофакторний патогенез виразкової хвороби, але це може призводити до погіршення сприйняття терапії [283 – 285].

Застосування лікарських рослин для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки має, в основному, емпіричний характер, оскільки лише незначна їх частина вивчена в експерименті [286 – 288].

Саме тому увагу привертають лікарські засоби рослинного походження, які позитивно впливають на нервову та ендокринну системи хворого, покращують трофіку слизової оболонки ШКТ, виявляють протизапальною, антиоксидантною та мембраностабілізуючою діями [282, 286].

Результати проведених досліджень противиразкової активності екстрактів трави полину звичайного, полину гіркого та препарату порівняння «Альтан» на моделі спиртово-преднізолонової виразки наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Противиразкова активність екстрактів трави полину звичайного, полину гіркого та препарату порівняння «Альтан» на моделі спирто-преднізолонової виразки, (n = 6)

Група тварин (n=6)	Вживання, %	Кількість тварин з виразками у групі T _в , %	Середня площа виразок, S _в , мм ²	Кількість крапкових крововиливів	ВІ	ПВА, %
Інтактні тварини	100	-	-	-	-	-
Контрольна патологія	100	100	25,5 ± 1,67	12	25,5	-
Екстракт трави полину звичайного	100	100	8,3 ± 0,42*	5	8,3	67,45
Екстракт трави полину гіркого	100	100	14,7 ± 0,61*	7	14,7	42,35
Альтан	100	100	6,3 ± 0,42*	4	6,3	75,29

Примітки: n – кількість тварин в групі, * - достовірно по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Аналіз результатів експерименту (табл. 5.1) показав, що загальний стан інтактних тварин був у нормі. Тварини добре їли корм, пили воду, були активні, реагували на зовнішні подразники, шерсть була без змін. Слизова оболонка шлунка інтактних тварин також була у нормі: нормального кольору з нормальною складчастістю, без набрякості та геморагій. При макроскопічному дослідженні слизової оболонки шлунка у групі інтактних тварин виразок не виявлено.

Аналіз даних макроскопічного вивчення патологічних змін слизової оболонки шлунка тварин у різних групах при гострому ураженні шлунка показав (табл. 5.1), що в умовах спирто-преднізолонової виразки частота виникнення виразок у групах була однаковою і становила 100 %, тобто виразкові дефекти відмічалися у всіх тварин, незалежно від способу лікування.

У групі контрольної патології спостерігали відсутність апетиту у тварин, зниження рухової активності, слабку реакцію на зовнішні подразники, шерсть була наїжачена.

При макроскопічному розгляді шлунків тварин групи контрольної патології відмічено, що введення спирто-преднізолонової суміші призвело до утворення множинних глибоких уражень, появи набряку, значної гіперемії, крововиливів у слизовій оболонці шлунка, порушення її складчастості. У декількох тварин спостерігали здуття усього шлунково-кишкового тракту. Наявність виразкових дефектів, як крапкових, так і масивних, відзначали у всіх тварин даної групи, тому кількість тварин з виразками у цій групі склала 100 % при середній площі виразок $25,5 \pm 1,67 \text{ мм}^2$, а виразковий індекс – 25,5.

Тварини з модельною патологією, яких лікували екстрактами трави полину звичайного та полину гіркого, а також у групі, лікованій препаратом порівняння «Альтан», за зовнішнім виглядом та поведінкою майже не відрізнялися від тварин з групи інтактного контролю. У цих групах тварин здуття ШКТ не спостерігалось, а також відмічали значно меншу кількість та площу виразок; крововиливів було небагато, до того ж вони були крапковими; зміни кольору та складчастості слизової оболонки шлунка у більшості тварин з даних груп не знайдено, а у решти – спостерігалися зміни у вигляді помірної гіперемії або блідості слизової оболонки шлунка з незначним порушенням складчастості.

Середня площа виразок у групі тварин, лікованим екстрактом трави полину звичайного дорівнювала $8,3 \pm 0,42 \text{ мм}^2$. Виразковий індекс при цьому склав 8,3, а противиразкова активність – 67,45 %. Середня площа виразок у групі, лікованій екстрактом трави полину гіркого, становила $14,7 \pm 0,61 \text{ мм}^2$.

Виразковий індекс при цьому склав 14,7, а противиразкова активність –42,35 %. Середня площа виразок у групі, лікованій препаратом порівняння «Альтан», дорівнювала $6,3 \pm 0,77 \text{ мм}^2$. Виразковий індекс при цьому склав 6,3, а противиразкова активність – 75,29 %.

Гістологічні дослідження СОШ інтактних тварин (рис. 5.1) показали, що слизова оболонка досліджуваних ділянок подана великою кількістю валиків, поверхня яких прикрита помірно високими циліндричними епітеліальними клітинами. Ядра містяться у базальній частині клітин, достатньо чітко розташовані в один ряд. Шлункові ямки доволі глибокі. Власні залози (дно шлунка) щільно розташовані, довгі. Територіальне розміщення та взаємовідношення у них залозистих клітин звичайне. Секреторна зона клітин була широка, просвіт залоз – помірний.

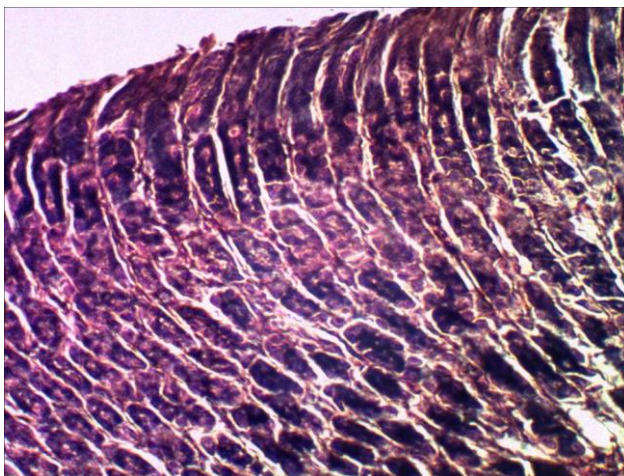


Рис. 5.1. Слизова оболонка шлунка інтактних щурів: Пілорична зона. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

Гістологічні дослідження експериментальної спирто-преднізолонової виразки вказують, що всі тварини мали ураження СОШ, включаючи підслизову основу і м'язову оболонку.

У тварин з групи контрольної патології мікроскопічно відмічено, що більша частина виразок розміщувалась на всю товщу слизової оболонки. Залозисті структури, строма та навіть м'язова пластинка знаходилися у стані повної деструкції, мали місце масивні крововиливи. Підслизовий шар під виразками виразно набряклий, кровоносні судини дилатовані, переповненні

еритроцитами. Поблизу кровоносних судин видні дрібні скупчення клітин (еозинофіли, лімфоцити, гістіоцити). На ділянках поза зон деструкцій спостерігали різні за виразністю розширення та повнокровність капілярної мережі, субепітеліальний набряк. Гістологічна картина СОШ групи контрольної патології наведена на рис. 5.2.

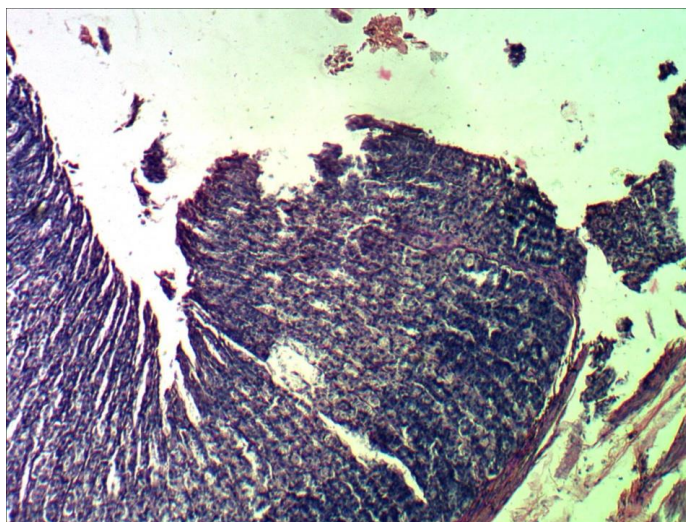


Рис. 5.2. Слизова оболонка шлунка нелікованих щурів після введення спирто-преднізолонової суміші. Пілорична частина (виразковий дефект з пошкодженням залозистих структур). Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 100$

При дослідженні гістологічної картини слизової оболонки шлунків тварин, лікованих екстрактом полину звичайного, спостерігали оформленні стінки судин у дозріваючій грануляційній тканині. Набряк та запальна інфільтрація слабо виражені. У грануляційній тканині виявлено збільшення кількості фібробластів і макрофагів, а також збільшення кількості та розростання сітки колагенових волокон (рис. 5.3). Найбільш диференційовану грануляційну тканину з мінімальними ознаками запальної інфільтрації спостерігали по краях виразки під регенеруючим епітеліальним пластом.

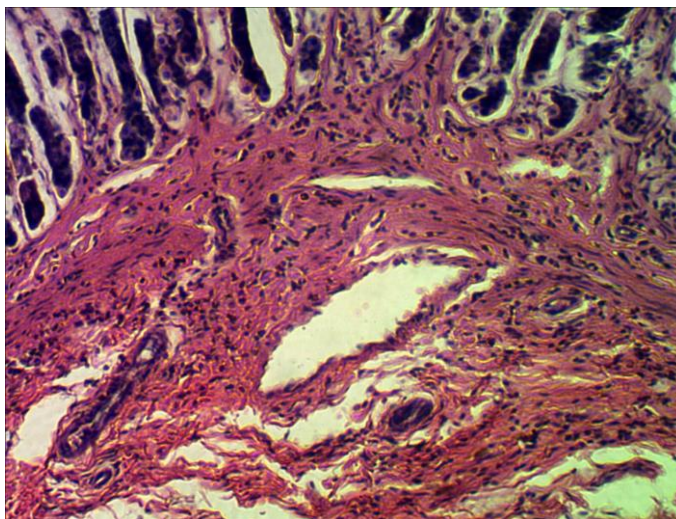


Рис. 5.3. Слизова оболонка шлунка після введення екстракту трави полину звичайного: Грануляційна тканина з багаточисленими капілярами і вираженою сіткою тонких колагенових волокон. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

При гістологічному дослідженні препаратів шлунка тварин, лікованих екстрактом трави п. гіркого (рис. 5.4), у слизовій оболонці спостерігали дистрофічні, некробіологічні, інфільтративні процеси, а також виражені судинні розлади СОШ. При цьому відмічали епітеліоцити з явищами білкової дистрофії. Межі між клітинами стерті, місцями наявні некрози, що суттєво змінювало структуру органу. У цих ділянках також виявлена посилена вогнищева клітинна інфільтрація.

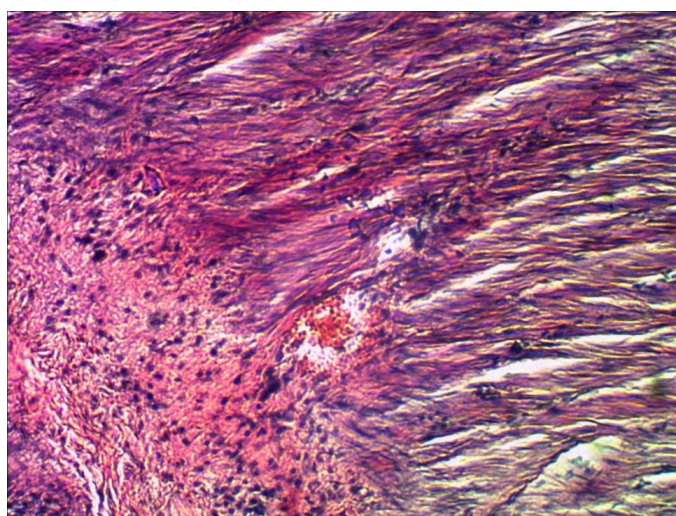


Рис. 5.4. Слизова оболонка шлунка після введення екстракту трави полину гіркого: Ділянка дна. Круглоклітинний інфільтрат у стромі. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 100$

При гістологічному дослідженні шлунків тварин, яких лікували препаратом порівняння «Альтан», спостерігали зменшення судинних та клітинних елементів у грануляційній тканині та збільшення волокнистих структур. У глибших шарах волокна розміщені щільно, а фіброзуючий шар набуває рис розвитку грануляційної та дозріваючої рубцевої тканини (рис. 5.5).

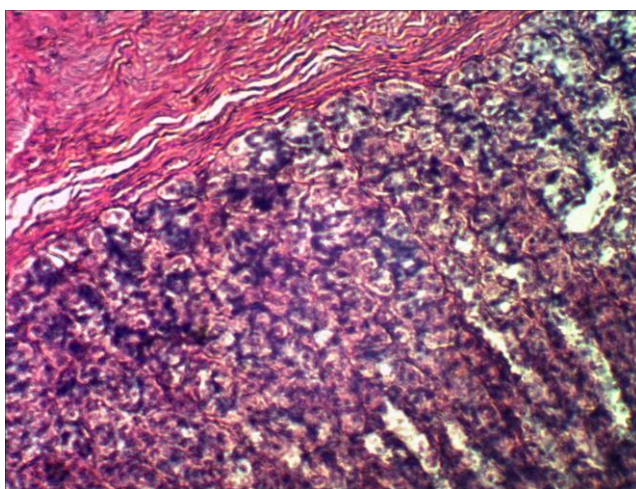


Рис. 5.5. Слизова оболонка шлунка після введення препарату порівняння «Альтан». Пілорична частина. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 100$

Отримані результати свідчать, що пероральне застосування екстракту трави полину звичайного забезпечує зберігання складчастості СОШ, приводить до суттєвого зниження в ній запальних процесів, запобігає подальшому розвитку деструктивних змін і порушенню цілісності стінки шлунка, тобто сприяє регенерації СОШ. Це обумовлює гастропротекторний ефект екстракту трави п. звичайного. При лікуванні спирто-преднізолонової виразки екстрактом трави п. гіркого пошкодження СОШ зменшувалося за глибиною та обсягом у порівнянні з контролем, але гастропротекторні й репаративні властивості були значно менші, ніж екстракту трави п. звичайного.

Дані макро- та гістологічного дослідження стану слизової оболонки шлунку підтверджені результатами біохімічного вивчення інтенсивності процесів ПОЛ (рівень малонового діальдегіду) та стану АОС (активність супероксиддисмутази).

Результати біохімічних показників крові тварин під впливом екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого на моделі спиртово-преднізолонової виразки у щурів представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Вплив екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого на біохімічні показники стану ПОЛ/АОС на моделі спирто-преднізолонової виразки у щурів, (n = 6)

Біохімічні показники		Групи тварин				
		Інтактні тварини	Контрольна патологія	Екстракт трави п. звичайного	Екстракт трави п. гіркого	Альтан
Доза препарату		-	-	50 мг/кг	50 мг/кг	1 мг/кг
МДА, нмоль/мл		4,92 ± 0,06	21,16 ± 0,90*	8,19 ± 0,21*/**	12,24 ± 0,23*/**	6,41 ± 0,12*/**
СОД	%, блокування утворення нітроформазану	40,0 ± 1,76	28,8 ± 0,60*	35,0 ± 0,82*/**	31,0 ± 0,82*	38,5 ± 1,81*/**
	МО/мг білка	22,16 ± 0,97	13,20 ± 0,36*	17,65 ± 0,59*	14,91 ± 0,54**	19,18 ± 0,9**

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно інтактних тварин ($p \leq 0,05$), ** - достовірність відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Результати, наведені в табл. 5.2, свідчать, що введення тваринам групи контрольної патології спирто-преднізолонової суміші призводило до значного посилення процесів ПОЛ, про що свідчило підвищення рівня МДА в 4,3 раза та зниження СОД в 1,7 раза в порівнянні з групою інтактного контролю.

Лікувально-профілактичне введення щурам екстрактів трави полину звичайного, полину гіркого та препарату порівняння «Альтан» призводило до

покращення біохімічних показників крові в порівнянні до групи тварин контрольної патології. На фоні спирто-преднізолонової виразки шлунка гальмування процесів ПОЛ під впливом екстрактів трави полинів відобразилось достовірним до значень контрольної патології зменшенням МДА (у 2,6 раза для екстракту трави полину звичайного та у 1,7 раза для екстракту трави полину гіркого), препарату порівняння «Альтан» – у 3,3 раза. Також відзначено достовірне збільшення СОД в 1,3 раза при введенні екстракту трави полину звичайного, в 1,1 раза при введенні екстракту трави полину гіркого та в 1,4 раза при введенні препарату порівняння «Альтан» в порівнянні з групою контрольної патології.

Таким чином, в умовах експериментальної виразки шлунка у білих щурів доведена наявність противиразкової дії екстрактів трави полинів. Встановлено, що досліджувані екстракти та препарат порівняння «Альтан» гальмують перебіг реакцій перекисного окислення ліпідів і підтримують ендogenousні системи антиоксидантного захисту.

Узагальнюючи результати експериментальних досліджень, можна констатувати позитивний лікувально-профілактичний ефект екстракту трави полину звичайного і препарату порівняння «Альтан» при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони. Гастропротекторна дія екстракту полину гіркого була незначною.

Механізм гастропротекторної дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого, пов'язаний, перш за все, зі спроможністю препаратів відновлювати в ушкодженій СОШ рівень білка та ліпідів. Водночас досліджуваним екстрактам притаманні антиоксидантні властивості, що проявляється пригніченням процесів ПОЛ, а з іншого боку – посиленням антиоксидантного захисту, на що вказувало зростання активності СОД до рівня інтактних тварин. При цьому за здатністю нормалізувати показники оксидантно-антиоксидантної рівноваги водно-спиртовий екстракт трави полину звичайного помітно перевершував екстракт полину гіркого.

Отже, вивчення противиразкової дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, проведене за показниками біохімічного, морфологічного та гістологічного вивчення слизової оболонки шлунка, свідчить, що названі препарати мають противиразкову активність. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням доцільності використання екстракту трави полину звичайного для профілактики та лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка.

5.2 Дослідження протизапальної активності екстрактів полину (моделі формалінового, карагенінового та зимозанового набряку)

Результати приросту об'єму лапи щурів в залежності від дії екстрактів полину гіркого та полину звичайного при карагеніновому набряку наведені у табл. 5.3.

Отримані результати (табл. 5.3) вказують на те, що екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють антиоксигеназний механізм дії, інгібують синтез простагландинів та лейкотрієнів в осередку запалення. набряк лапи щура в експериментальних групах зростає протягом 3-х год з моменту введення флогогенного агенту.

Таблиця 5.3

Антиексудативна активність екстрактів полину гіркого та полину звичайного на моделі карагенінового набряку, (n = 6)

Група тварин	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапи щура, у.о., $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$		
		1 год	3 год	5 год
1	2	3	4	5
Контроль	-	118,22 ± 1,49	138,56 ± 1,31	149,12 ± 0,80
Екстракт полину гіркого	100	103,73 ± 0,35*	99,04 ± 0,70*	101,13 ± 0,52*

1	2	3	4	5
Екстракт полину звичайного	100	104,13 ± 0,62*	104,90 ± 0,48*	107,72 ± 1,11*
Натрію диклофенак	8	102,72 ± 0,56*	92,70 ± 0,85*	94,63 ± 1,40*
Кверцетин	5	105,03 ± 0,58*	103,70 ± 1,08*	104,67 ± 0,63*
№ групи	Назва препарату	Показник пригнічення запальної реакції, %		
		1 год	3 год	5 год
1	Екстракт полину гіркого	12,26	28,52	32,18
2	Екстракт полину звичайного	11,92	24,29	27,76
3	Натрію диклофенак	13,11	33,10	36,54
4	Кверцетин	11,16	25,16	29,81

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Через 5 год відмічали максимальне пригнічення запалення. Протинабрякову дію екстрактів полину гіркого та полину звичайного спостерігали вже через 1 год після початку лікування у порівнянні з тваринами контрольної групи. Антиексудативна активність була різною в залежності від виду введеного препарату. В контрольній групі тварин, які не отримували лікування, набряк збільшувався протягом 5-ти годин.

Екстракт полину гіркого характеризувався дещо вираженішим антиексудативним ефектом впродовж 1 – 5 год карагенінового запалення, ніж екстракт полину звичайного. Дія екстракту полину гіркого була наближена до дії натрію диклофенаку. Екстракт полину гіркого на 1 годину зменшував запалення на 12,26 %, на 3 годину – на 28,52 % та на 5 годину після введення флогогенного агента – на 32,18 %.

У групі тварин, лікованих екстрактом полину звичайного, спостерігали зменшення об'єму лапи щура відносно групи контрольної патології на 11,92 %

на 1 годину, 24,29 % на 3 годину та на 27,76 % на 5 годину після введення флогогенного агента.

За антиексудативною активністю протягом 5 год експерименту досліджувані речовини можна розташувати так: натрію диклофенак (36,54 %) > екстракт полину гіркого (32,18 %) > кверцетин (29,81 %) > екстракт полину звичайного (27,76 %).

Наступним фрагментом дослідження було вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови формалінового набряку, патогенез якого характеризується значною деструкцією мембранних білків. Протизапальна активність екстрактів полину гіркого та полину звичайного при формаліновому набряку наведені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Антиексудативна активність екстрактів полину гіркого та полину звичайного на моделі формалінового набряку, (n = 6)

Група тварин	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапи щура, у.о., $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$		
		1 год	3 год	5 год
Контроль	-	128,11 $\pm$ 0,66	133,44 $\pm$ 0,76	156,32 $\pm$ 0,79
Екстракт полину гіркого	100	109,00 $\pm$ 0,73*	86,35 $\pm$ 0,59*	96,32 $\pm$ 0,56*
Екстракт полину звичайного	100	111,83 $\pm$ 0,59*	92,43 $\pm$ 0,54*	102,01 $\pm$ 0,92*
Натрію диклофенак	8	110,70 $\pm$ 0,48*	90,93 $\pm$ 0,72*	99,86 $\pm$ 0,61*
Кверцетин	5	108,75 $\pm$ 0,90*	82,89 $\pm$ 0,33*	90,95 $\pm$ 0,56*

№ групи	Назва Препарату	Показник пригнічення запальної реакції, %		
		1 год	3 год	5 год
1	Екстракт полину гіркого	14,92	35,29	38,38
2	Екстракт полину звичайного	12,71	30,73	34,74
3	Натрію диклофенак	15,11	37,88	41,88
4	Кверцетин	13,59	31,86	36,12

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Аналіз отриманих в ході експерименту даних (табл. 5.4) свідчить про те, що екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють достатньо виражену протизапальну дію при формаліновому набряку.

Екстракт полину гіркого проявляв антиексудативну дію через 3 години на 35,29 %, 5 годин - на рівні 38,38 %, його дія була наближена до дії препарату порівняння – натрію диклофенаку (на 3 годину на рівні 37,88 %, на 5 годину на рівні 41,88 %). Екстракт полину звичайного проявляв антиексудативну активність на 3 годину на рівні 30,73 %, на 5 годину на рівні 34,74 %, його дія прирівнювалась до дії кверцетину (на 3 годину на рівні 31,86 %, на 5 годину на рівні 36,12 %).

Було проведено дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови зимозанового набряку, в механізм якого на початку дослідження (1 - 2 години) переважають серотонін, біогенні аміни, лейкотрієни та кініни, а на пізніх стадіях (3 - 5 година) - простагландини. Протизапальна активність екстрактів полину гіркого та полину звичайного при зимозановому набряку наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Антиексудативна активність екстрактів полину гіркого та полину звичайного на моделі зимозанового набряку, (n = 6)

Група тварин	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапи щура, у.о., $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$		
		1 год	3 год	5 год
1	2	3	4	5
Контроль	-	124,17 ± 0,69	137,21 ± 0,78	154,12 ± 0,81
Екстракт полину гіркого	100	109,15 ± 0,74*	91,43 ± 0,54*	89,54 ± 0,53*
Екстракт полину звичайного	100	114,17 ± 0,57*	101,24 ± 0,56*	99,27 ± 0,34*
Натрію диклофенак	8	109,78 ± 0,47*	93,94 ± 0,69*	94,34 ± 0,62*

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5
Кверцетин	5	109,64 ± 0,89*	94,34 ± 0,41*	97,54 ± 0,54*
№ групи	Назва препарату	Показник пригнічення запальної реакції, %		
		1 год	3 год	5 год
1	Екстракт полину гіркого	13,76	50,07	72,12
2	Екстракт полину звичайного	8,75	35,32	55,25
3	Натрію диклофенак	13,10	46,06	63,36
4	Кверцетин	13,25	45,44	58,00

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Згідно з отриманими даних при дослідженні (табл. 5.5) екстракти полину гіркого та полину звичайного гальмують розвиток запалення при зимозановому набряку. Антиексудативна активність екстракт полину гіркого проявлялася на 3 годину експерименту та відповідала зменшенню набряку на 50,07 %, на 5 годину - на 72,12 %, його дія в порівнянні до дії препарату порівняння натрію диклофенаку була найвищою – на 3 годину на рівні 46,06 %, на 5 годину на рівні 63,36 %). Екстракт полину звичайного проявляв антиексудативну активність на 3 годину на рівні 35,32 %, на 5 годину на рівні 55,25 %, його дія прирівнювалась до дії кверцетину (на 3 годину на рівні 45,44 %, на 5 годину на рівні 58,00 %).

Отже, після проведення порівняння протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного на трьох моделях запалення, встановлено, що при карагеніновому набряку, який характеризується циклооксигеназним шляхом запалення, екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляли антиексудативну дію протягом всього експерименту. Найбільше пригнічення набряку спостерігали на 5 годину з моменту введення флогогенного агенту, що свідчить про вплив екстрактів полину гіркого та полину звичайного на медіатори запалення – простагландини. При формаліновому набряку

антиексудативна активність екстрактів полинів проявлялась уже на 3 год і зростала до кінця експерименту, що свідчить про пригнічення активності медіаторів запалення. При зимозановому набряку виражена антиексудативна активність екстрактів полину звичайного та полину гіркого проявлялася з 3 години експерименту і була виражена до кінця експерименту, що характеризує про переважний вплив на простагландини як медіатори запалення.

5.3 Вивчення гепатопротекторної (антиоксидативної) активності

Результати біохімічних досліджень сироватки крові й гомогенату печінки при гострому токсичному ураженні печінки представлено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Вплив екстрактів полину гіркого та полину звичайного на біохімічні показники сироватки крові та стану печінки при гострому гепатиті, (n = 6)

Біохімічні й гематологічні показники	Об'єкти дослідження				
	Екстракт трави полину гіркого	Екстракт трави полину звичайного	«Силібор»	50% олійний розчин CCl ₄	Інтактні тварини
1	2	3	4	5	6
Доза, мг/0,1 кг	2,5	2,5	2,5	0,8 мл	-
Сироватка крові					
АлАТ, мкмоль/год•мл	0,56 ± 0,03*	0,69 ± 0,04*	0,27 ± 0,008**	1,36 ± 0,04**	0,24 ± 0,015
Аргіназа, мкмоль/0,1мл	0,306 ± 0,06	0,310 ± 0,008	0,302 ± 0,007	0,410 ± 0,011	0,29 ± 0,007
ТБК-реактанти, нмоль/мл	3,80 ± 0,21*	4,02 ± 0,16**	3,86 ± 0,05*	5,84 ± 0,02**	3,52 ± 0,07

Продовж. табл. 5.6

1	2	3	4	5	6
Церулоплазмі н, у.о.	$25,2 \pm 1,20$	$24,8 \pm 1,18$	$25,9 \pm 1,21$	$19,8 \pm 1,16$	$26,2 \pm 1,20$
Гомогенат печінки					
ТБК- реагенти, мкмоль/г	$32,4 \pm 1,17^*$	$37,1 \pm 1,17^{**}$	$33,5 \pm 0,87^{**}$	$62,2 \pm 1,51^{**}$	$26,2 \pm 0,63$

Примітки: n – кількість тварин в групі, * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$), ** - достовірність відхилення по відношенню до даних контрольної групи тварин ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень (табл. 5.6) свідчать, що одноразове введення тетрахлорметану супроводжувалося розвитком гострого токсичного ураження печінки. У піддослідних тварин спостерігалися суттєва інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів та виснаження системи антиоксидантного захисту, в результаті чого порушувалася структурна та функціональна цілісність мембран. Руйнування компонентів клітинної мембрани обумовило розвиток виразного цитолітичного синдрому, про що свідчить зростання активності АлАТ до $1,36 \pm 0,04$ при нормі $0,24 \pm 0,015$ мкмоль/год•мл та активність ферменту аргінази, що є високо специфічним індикатором функції мембран гепатоциту та його органел до $0,410 \pm 0,011$ при нормі $0,230 \pm 0,007$ мкмоль/хв•мг білка. Одночасно активність церулоплазміну, який є ведучим позаклітинним антиоксидантом крові, що змінюється в протилежному напрямку і становить $19,8 \pm 1,16$ при нормі $26,2 \pm 1,20$ у.о.

Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного та препарату порівняння «Силібор» при експериментальному гепатиті супроводжувалося помітним покращенням досліджуваних показників. Так активність під впливом екстрактів полину гіркого та полину звичайного АлАТ зменшувались на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази

змінювалась в напрямку нормалізації й відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/0,1 мл. Тоді як активність церулоплазміну відповідала рівню інтактних тварин.

Застосування препарату порівняння «Силібор» проявляє дещо кращий вплив як на розвиток синдрому цитолізу, обумовлюючи нормалізацію активності АлАТ, церулоплазміну та активності аргінази.

Одночасне застосування гепатотропної отрути та екстрактів полину гіркого та полину звичайного призводило до зниження рівня показників ТБК-реактивності в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно. Застосування препарату порівняння «Силібор» призводить до зменшення рівня ТБК-реактивності в сироватці крові та гомогенаті печінки на 34,2 % та 46,1 % відповідно.

Одержані результати проведених досліджень свідчать, що екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність, пригнічуючи перекисні деструктивні процеси та зменшуючи розвиток синдрому цитолізу і практично не поступаються гепатопротекторній дії препарату порівняння «Силібор».

5.4 Дослідження протипухлинної активності

Метод відбору ЛЗ на пухлинах тварин потребує великої праці, часу і засобів. Тому, для первинного відбору речовин з протипухлинною активністю, широко використовують метод *in vitro*. Найпростіший із «контактних» методів полягає в дії досліджуваних речовин на асцитні пухлинні клітини (на штам Ерліха) [289 – 293].

Результати протипухлинної активності екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного представлено на рис. 5.6.

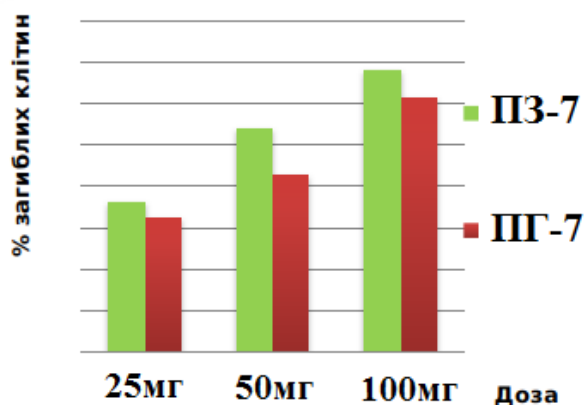


Рис. 5.6. Протипухлинна дія екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного на клітини асцитної карциноми Ерліха

Як видно з наведених даних (рис. 5.6), найбільш виражена протипухлинна дія екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного проявлялася в дозі 100 мг/кг маси тіла тварин. Екстракт ПГ-7 в дозі 100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а ПЗ-7 в дозі 100 мг/кг – 23,50 %.

Встановлена протипухлинна дія екстрактів трави полинів на ракові клітини зумовлює необхідність проведення подальших додаткових експериментальних досліджень впливу на тривалість життя тварин, розвиток асцитної рідини та деяких біохімічних показників.

5.5 Дослідження жовчогінної активності

Результати досліджень жовчогінної активності екстрактів полинів наведено в табл. 5.7.

Встановлено (табл. 5.7), що після застосування препарату «Фламін» кількість жовчі за час спостереження зросла на 45,4 %, що 1,45 раза більше у порівнянні з даними інтактного контролю.

Внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркого викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найсильніший жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зросло на 64,6 %, що у 1,64 раза вище у порівнянні

з інтактним контролем та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %.

Таблиця 5.7

Жовчогінна та жовчовидільна активність екстрактів полину звичайного та полину гіркого при одноразовому введенні, (n = 6)

Група тварин	Доза препарату, мг/кг	Середня швидкість секреції жовчі за 4 год, мкл/хв/100 г	Загальна кількість жовчі за 4 год, мл/100 г	Жовчогінна активність, %
Фламін	50	$5,99 \pm 0,23$	$1,44 \pm 0,06$	45,4
Екстракт полину звичайного	25	$4,84 \pm 0,31^{**}$	$1,16 \pm 0,07$	17,2
	50	$5,41 \pm 0,30^{*}$	$1,30 \pm 0,07^{*}/^{**}$	31,3
	100	$5,02 \pm 0,19^{*}/^{**}$	$1,21 \pm 0,05^{*}$	22,2
Екстракт полину гіркого	25	$5,23 \pm 0,57$	$1,26 \pm 0,13$	27,3
	50	$6,80 \pm 0,48^{*}$	$1,63 \pm 0,12^{*}$	64,6
	100	$5,57 \pm 0,18^{*}$	$1,34 \pm 0,04^{*}$	35,4
Інтактний контроль	-	$4,13 \pm 0,17$	$0,99 \pm 0,04$	-

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно інтактного контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно фламіну ($p \leq 0,05$).

Оцінюючи приріст середньої швидкості секреції жовчі за весь період спостережень відносно до інтактних щурів досліджувані препарати можуть бути розташовані за зменшенням відсотку приросту таким чином: екстракт п. гіркого у дозі 50 мг/кг (64,6 %) → «Фламін» у дозі 50 мг/кг (45,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 100 мг/кг (35,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 25 мг/кг (27,3 %).

Введення екстрактів п. звичайного в дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно сприяли помірному стимулюванню жовчовиділення у піддослідних тварин, але інтенсивність виділення була нижчою за препарат порівняння «Фламін». Екстракти полину звичайного не проявляли вираженої жовчогінної активності.

Стан зовнішньосекреторної функції печінки під впливом екстракту п. гіркого у дослідженому діапазоні доз оцінювали за динамікою біохімічних показників жовчі (жовчні кислоти, холестерол) у порівнянні з тваринами груп інтактного контролю та препаратом порівняння «Фламін». Нами було використано метод, що ґрунтується на здатності охолодженого розчину заліза хлорного давати забарвлені комплекси з жовчними кислотами та холестеролом. Нами було визначено літогенні властивості жовчі шляхом розрахунку ХХК. Результати проведених досліджень наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Вплив екстракту полину гіркого на біохімічні показники жовчі тварин при одноразовому введенні, (n = 6)

Біохімічні показники жовчі	Інтактний контроль	Екстракт полину гіркого			«Фламін»
Доза	-	25 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг	50 мг/кг
Загальні жовчні кислоти, мг%	790 ± 5,16	1226 ± 29,15*	1204 ± 29,15*	1211 ± 13,52*	1190 ± 12,39*
Загальний холестерол, мг%	33,2 ± 1,13	32,5 ± 1,26	29,4 ± 1,5*	29,8 ± 1,56*	31,7 ± 1,52*
Холато-холестероловий коефіцієнт	23,80 ± 0,77	37,72 ± 1,83*	40,95 ± 1,19*	40,63 ± 1,34*	37,54 ± 1,3*

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Використаний в експерименті препарат порівняння «Фламін» сприяв підвищенню вмісту у жовчі жовчних кислот у 1,5 раза в порівнянні з контролем, та супроводжувався зростанням ХХК в 1,57 раза.

Нами встановлено, що екстракт полину гіркого в дозі 25, 50 та 100 мг/кг виявляв властивості, що характерні для істинних холеретиків, тому що сприяли підсиленню утворення жовчі шляхом синтезу жовчних кислот, а також підвищують холато-холестериновий коефіцієнт.

Отримані результати свідчать, що найбільш сприятливий вплив на зниження рівня літогенності екстракт п. гіркого мав у дозі 50 мг/кг, що підтверджено найвищим показником ХХК – $40,95 \pm 0,6$, що достовірно відрізнявся від інтактних щурів, перевершуючи їх показник у 1,7 раз.

Таким чином, проведені дослідження вказують наявність високого рівня жовчогінної активності, а саме, холеретичних властивостей екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг, який перевищує дію препарату порівняння «Фламін», викликає зростання синтезу жовчних кислот та супроводжувалося зростанням холато-холестеролового коефіцієнту.

5.6 Дослідження протитривожної та антидепресивної дії

Дослідження нейротропної дії. При оцінці поведінкових реакцій мишей у тесті «Відкрите поле» встановлено суттєвий вплив на рухову активність. Результати проведених досліджень наведені в табл. 5.9.

Отримані дані (табл. 5.9) вказують, що екстракт ПЗ-7 за своєю активністю переважав над екстрактом ПГ-7. Найбільш ефективним було застосування екстракту в дозі 25 мг/кг. Екстракт ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Показник загальної рухової активності збільшувався в основному шляхом великої кількості горизонтальних переміщень. Грумінг у тварин, які отримували екстракт ПЗ-7 суттєво збільшувався в порівнянні з контролем.

Анксиолітичний ефект досліджуваних екстрактів оцінювали за збільшенням числа переходів до освітлених рукавів і центральної площадки та часу перебування в них без збільшення загального числа заходів. В умовах тесту «Припіднятого хрестоподібного лабіринту» досліджувані екстракти впливали на тривожність, страх та сприйняття твариною новизни оточення її реакцію на висоту та освітлений відкритий простір. При аналізі результатів особливу увагу привертають тварини, яким вводили ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг.

Таблиця 5.9

Показники поведінкової активності за методом «Відкрите поле», (n = 6)

Група	Горизонтальна рухова активність			Кількість стійок			Обнюхування отворів			Грумінг			Дефекації			Уринації		
	1 хв	2 хв	3 хв	1 хв	2 хв	3 хв	1 хв	2 хв	3 хв	1 хв	2 хв	3 хв	1 хв	2 хв	3 хв	1 хв	2 хв	3 хв
Контроль	45,33 ± 1,85	29,83 ± 2,08	18,83 ± 2,99	7,16 ± 0,83	4,83 ± 1,95	6,16 ± 2,20	1,16 ± 0,85	2,16 ± 0,85	4,83 ± 1,11	10,16 ± 1,32	7,83 ± 1,95	4,5 ± 1,19	2,16 ± 0,85	2,16 ± 0,85	0,83 ± 0,46	10,16 ± 1,32	7,66 ± 1,17	1,83 ± 0,85
НЗ, 50 мг/кг	45,83 ± 4,39	30,33 ± 2,45	21,83 ± 2,81	6,33 ± 1,98	6,16 ± 1,32	4,66 ± 1,37	2,66 ± 0,92	5,83 ± 1,50	1,66 ± 0,58	5,5 ± 1,56	11,16 ± 1,32	3,83 ± 0,85	2,33 ± 0,92	1,16 ± 0,85	0,83 ± 0,46	3,83 ± 1,11	3,5 ± 1,72	2,33 ± 0,92
ПЗ-7, 25 мг/кг	57,16± 2,08**	44,16± 3,62**	10,67± 1,37*	7,5 ± 1,72**	6,33± 1,55**	5,17± 0,85**	5,66± 1,55**	3,5 ± 1,56*	1,83± 0,85**	10,5± 1,86*	6,5± 1,19*	4,0± 1,01*	1,33± 0,92**	1,16± 0,46*	0,66± 0,58**	2,83± 0,85**	3,5 ± 1,19*	2,0 ± 0,71**
ПЗ-7, 50 мг/кг	43,33± 2,23*	34,5± 2,56**	13,33± 1,37*	5,5± 1,19*	6,83± 1,11**	3,67± 0,58*	2,83± 0,85**	2,33± 0,58*	0,83± 0,46*	7,83± 1,32*	6,66± 0,92*	2,5± 0,62*	1,5± 0,62**	1,66± 0,58*	0,83± 0,46*	4,83± 1,11*	3,66± 0,58*	2,16± 0,85*
ПГ-7, 25 мг/кг	35,16± 1,67*	32,16± 1,67**	16,67± 0,92*	5,33± 0,92*	6,83± 0,85**	4,83± 0,85**	3,33± 0,92**	3,66± 0,92*	2,0± 1,01**	7,33± 0,92*	7,16± 1,32*	3,5± 0,62*	1,33± 0,58**	1,5± 0,62**	1,0± 0,71*	3,16± 0,85**	4,16± 0,85*	5,0± 1,60*
ПГ-7, 50 мг/кг	38,5± 2,12*	34,5± 2,93**	8,0± 1,01*	5,66± 1,17**	6,83± 1,32**	3,5± 0,94**	3,66± 1,7**	3,5± 0,62*	1,83± 0,46**	6,5± 0,94*	6,83± 0,85*	2,67± 0,58*	2,16± 0,85**	1,33± 0,58*	1,16± 0,46*	4,83± 1,11*	6,16± 1,11*	3,5± 0,94*

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробою ($p \leq 0,05$).

Таблиця 5.10

Поведінка тварин в умовах тесту «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», (n = 6)

Досліджуваний показник	Кількість хвилин	Групи тварин					
		ПГ, 50 мг/кг	ПГ, 25 мг/кг	ПЗ, 50 мг/кг	ПЗ, 25 мг/кг	НЗ, 50 мг/кг	Контроль
1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість входів до темної камери	1	1,33	2,8	2	2,5	1,43	1,14
	2	3	2,2	1	2,3	0,57	2,14
	3	1,33	1,4	3	2	0,86	0,71
	4	1,66	2	1,5	1,83	0,57	1,29
	5	1,33	1,6	2	1,33	1,43	1,29
	Σ 1–5	8,6±0,62*	9,8±1,06*	9,5±0,36*	9,83±0,46*	4,86±0,73	6,57±0,70
Час знаходження в темних рукавах, с	1	13,6	19,8	20,5	17,8	40,71	18,86
	2	28,6	44,6	38	29,3	40,86	24,43
	3	20	48,4	45,5	33,1	44,43	22,71
	4	33	56,6	50,5	23,3	47,14	21,86
	5	28,3	54,4	55,5	35,1	42,57	22,71
	Σ 1–5	123,6 ±1,49**	223,8 ±3,75*	210,0 ±2,27**	139,8 ±4,02**	215,71 ±3,36	110,57 ±3,18

Продовж. табл. 5.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість відвідувань центральної площадки	1	3,6	5,0	3	5,1	2,00	2
	2	3	2,8	1,5	3,6	1,86	2,86
	3	2,6	1,4	2,5	2,5	1,14	2
	4	1,6	1,2	0,5	2,6	1,14	2,14
	5	1,3	1,2	1,5	1,6	1,72	2,29
	Σ 1–5	12,3 $\pm$ 1,37**	11,6 $\pm$ 1,62**	9 $\pm$ 1,01**	16,0 $\pm$ 1,01**	7,86 $\pm$ 1,35	11,29 $\pm$ 0,89
Кількість відвідувань освітлених рукавів	1	2,3	3,2	2,5	2,5	0,71	1,14
	2	0,3	0,8	1	1,1	0,57	0,71
	3	2	0,4	0,5	0,83	0,29	0,57
	4	0,3	0	0	0,83	0,14	0,71
	5	1	0,4	0	0,5	0,43	0,71
	Σ 1–5	6 $\pm$ 1,72**	4,8 $\pm$ 0,97**	4 $\pm$ 1,01**	5,8 $\pm$ 1,64**	2,14 $\pm$ 0,15	3,86 $\pm$ 1,26
Час знаходження в освітлених рукавах, с	1	32	28,2	24	23,1	14,71	32,71
	2	27,3	6,8	9,5	14,1	15,00	22,71
	3	24,6	5,2	2,5	4	7,14	25,86
	4	22	0	0	14,6	9,43	27,43
	5	27,6	2,4	0	7,1	10,71	24,86
	Σ 1–5	133,6 $\pm$ 7,53**	46,8 $\pm$ 1,67**	36 $\pm$ 2,03**	62,9 $\pm$ 2,39**	57,00 $\pm$ 2,96	133,57 $\pm$ 3,61

Продовж. табл. 5.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Час знаходження в центрі, с	1	12,6	13,2	10,5	12,1	4,57	8,43
	2	4	8,6	12,5	16,1	3,14	12,86
	3	15,3	6,4	12	22,8	8,43	11,43
	4	5	3,4	9,5	22	3,43	10,71
	5	4	3,2	4,5	17,6	6,71	12,43
	Σ 1–5	41 $\pm$ 2,38**	33,4 $\pm$ 1,95**	49 $\pm$ 2,68**	30,6 $\pm$ 2,10**	26,29 $\pm$ 2,07	55,86 $\pm$ 2,59
Кількість заглядань вниз (оцінка ризику)	1	5,6	8,8	7	8,8	2,57	2,43
	2	3,3	3	0	3,6	2,14	1,71
	3	3,3	1,8	2,5	1,3	2,14	2,14
	4	0,3	0	0	3,1	1,43	2,86
	5	2	0,6	0	1,5	1,43	3,57
	Σ 1–5	14,6 $\pm$ 1,72**	14,2 $\pm$ 1,63**	9,5 $\pm$ 1,86**	18,5 $\pm$ 1,56**	9,71 $\pm$ 1,45	12,71 $\pm$ 1,28
Латентний період першого заходу до рукава		22,3 $\pm$ 1,17*	23,8 $\pm$ 1,69*	22,5 $\pm$ 1,19*	9,5 $\pm$ 1,19*	0,8 $\pm$ 0,27*	0,78 $\pm$ 0,27*

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробоя ($p \leq 0,05$).

Сумарна кількість входів до темної камери у тварин, що отримували ПГ-7 в дозі 50 мг/кг була в 1,31 раза більша ніж у контролі та в 1,77 раза відповідно до препарату порівняння.

Для тварин, що отримували ПГ-7 в дозі 25 мг/кг сумарна кількість входів до темної камери була в 1,49 раза більша ніж у контролі та у 2,02 раза відповідно до препарату порівняння.

Для тварин, що отримували ПЗ 50 сумарна кількість входів до темної камери була в 1,45 раза більша ніж у контролі та в 1,95 раза відповідно до препарату порівняння. Для тварин, що отримували ПЗ 25 сумарна кількість входів до темної камери була в 1,49 раза більша ніж у контролі та у 2,02 рази відповідно до препарату порівняння.

Сумарний час знаходження в темних рукавах визначався в секундах. Середнє значення для тварин, яким вводили ПГ 50 було найменшим (123,6 с) серед досліджуваних екстрактів та було в 1,12 раза вищим за контроль та в 1,74 раза нижчим до тварин, яким вводили препарат порівняння. У тварин, що отримували ПГ 25 спостерігалось збільшення показників у 2,02 рази в порівнянні з контролем та в 1,04 раз в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. У тварин, що отримували ПЗ 50 спостерігалось збільшення показників в 1,90 рази в порівнянні з контролем та зменшення в 1,03 раз в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. У тварин, що отримували ПЗ 25 спостерігалось збільшення показників в 1,26 раза в порівнянні з контролем та зменшення в 1,54 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарна кількість відвідувань центральної площадки збільшувалася у тварин, що отримували ПГ 50 в 1,09 раз в порівнянні з контролем та в 1,56 раза до тварин, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПГ 25 сумарна кількість відвідувань центральної площадки збільшувалася в 1,03 рази в порівнянні з контролем та в 1,47 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПЗ 50 сумарна кількість відвідувань центральної площадки зменшувалася в 1,25 раза в порівнянні з

контролем та збільшувалася в 1,14 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПЗ 25 сумарна кількість відвідувань центральної площадки збільшувалася в 1,42 раза в порівнянні з контролем та у 2,04 рази в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарна кількість відвідувань освітлених рукавів збільшувалася у тварин, що отримували ПГ 50 і була в 1,55 раза більшою в порівнянні з контролем та у 2,80 рази до тварин, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПГ 25 сумарна кількість відвідувань освітлених рукавів була більшою в 1,24 раза в порівнянні з контролем та у 2,24 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПЗ 50 сумарна кількість відвідувань освітлених рукавів була більшою в 1,03 рази в порівнянні з контролем та в 1,87 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Для тварин, яким вводили ПЗ 25 сумарна кількість відвідувань освітлених рукавів була більшою в 1,50 рази в порівнянні з контролем та у 2,71 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарний час знаходження в освітлених рукавах визначався в секундах та був найбільшим у тварин, які отримували ПГ 50 (133,60 с), що у 2,34 раза більше в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Сумарний час знаходження в освітлених рукавах був меншим для тварин, що отримували ПГ 25 у 2,85 раза в порівнянні з контролем та в 1,22 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Сумарний час знаходження в освітлених рукавах був меншим для тварин, що отримували ПЗ 50 в 3,71 раза в порівнянні з контролем та в 1,58 раза в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Сумарний час знаходження в освітлених рукавах був меншим для тварин, що отримували ПЗ 25 у 2,12 раза в порівнянні з контролем та більшим в 1,10 рази в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарний час знаходження в центрі обчислювався в секундах. Середнє значення для тварин, яким вводили ПГ 50 було в 1,36 раза менше за контроль та

в 1,56 раза більшим в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ. Середнє значення для тварин, яким вводили ПГ 25 було в 1,67 раза менше за контроль та в 1,27 раза більшим в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ. Середнє значення для тварин, яким вводили ПЗ 50 було в 1,14 раза менше за контроль та в 1,86 раза більшим в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ. Середнє значення для тварин, яким вводили ПЗ 25 було в 1,82 раза менше за контроль та в 1,16 раза більшим в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарна кількість заглядань вниз вираховували для оцінки ризику тварин. Найвищою вона була у тварин, яким вводили ПЗ 25 (18,5), що в 1,45 раза більша за контроль та в 1,91 раза відповідно до тварин, яким вводили препарат порівняння. Сумарна кількість заглядань вниз для тварин, яким вводили ПГ 50 була в 1,15 раза більшою в порівнянні з контролем та в 1,50 раз відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Сумарна кількість заглядань вниз для тварин, яким вводили ПГ 25 була в 1,12 раза більшою в порівнянні з контролем та в 1,46 раза відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння. Сумарна кількість заглядань вниз для тварин, яким вводили ПЗ 50 була в 1,34 раза меншою в порівнянні з контролем та в 1,02 раз відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили препарат порівняння.

Латентний період першого заходу до рукава обчислювався в секундах. Латентний час виходу з центру у всіх дослідних групах суттєво не відрізнявся, але в групі з ПЗ-7 (доза 25 мг/кг) був значно вищим. Середнє значення для тварин, яким вводили ПГ 50 було у 28,59 раза більшим за контроль та у 27,88 раза відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ. Середнє значення для тварин, яким вводили ПГ 25 було в 30,51 раза більшим за контроль та у 29,75 раза відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ. Середнє значення для тварин, яким вводили ПЗ 50 було у 28,85 раза більшим за контроль та у 28,12 раза відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ.

Середнє значення для тварин, яким вводили ПЗ 25 було в 12,18 раза більшим за контроль та в 11,88 раза відповідно в порівнянні з тваринами, яким вводили НЗ.

Отже, при введенні ПЗ 25 активується орієнтовно - дослідницька активність та протитривожна дія, про яку свідчить значне число переміщень тварин освітлених рукавах та кількість заглядань вниз. Тварини, яким було введено ПЗ 25, надавали перевагу знаходженні в освітлених частинах установки та в центрі, що можна трактувати як стресостійкість, а велика кількість заглядань вниз означала, що тварини не боялися досліджувати всі методи виходу з установки. Значна кількість входів до темних рукавів може свідчити про високу рухову активність тварин та надання переваги освітленим частинам установки.

Значну увагу привертають показники кількості заглядань вниз тваринами, що упродовж 5 хв експерименту були найвищими у тварин, яким було введено ПЗ 25.

Анксиолітичний ефект досліджуваних екстрактів оцінювали за збільшенням числа підходів до кубика та сумарного часу його дослідження, а також скороченням латентного часу першого підходу тварини до кубика. В умовах тесту «Кубик» введення екстрактів ПГ та ПЗ впливає на тривожність та страх новизни нового предмету в домашній клітці. Результати досліджень наведено в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Поведінка тварин в умовах тесту «Кубик», (n = 6)

Досліджуваний показник	ПГ, 50 мг/кг	ПГ, 25 мг/кг	ПЗ, 50 мг/кг	ПЗ, 25 мг/кг	НЗ, 50 мг/кг	Контроль
1	2	3	4	5	6	7
Латентний час першого підходу, с	47,7 ±1,23*	20,3 ±1,98*	52,0 ±2,26*	29,6 ±1,53*	1,73 ±0,66	2,73 ±0,98
Число підходів	4,5 ±0,94**	4,6 ±0,9**	3,3 ±0,58*	5,6 ±0,9**	3,86 ±1,08	2,71 ±0,88

Продовж. табл. 5.11

1	2	3	4	5	6	7
Сумарний час дослідження, с	9,0 ±1,43**	9,6 ±1,78**	9,0 ±1,01**	10,7 ±1,19**	7,43 ±1,16	4,43 ±1,16

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробію ($p \leq 0,05$).

Латентний час першого підходу до кубика був найкоротшим у тварин, що отримували препарат порівняння (1,73 с), що в 1,58 раза менше за контроль. У тварин, яким було введено ПГ 50 латентний час першого підходу до кубика був в 17,47 раза більшим за контроль та у 27,57 раза до тварин, що отримували препарат порівняння. У тварин, яким було введено ПГ 25 латентний час першого підходу до кубика був в 7,43 раза більшим за контроль та в 11,73 раза до тварин, що отримували препарат порівняння. У тварин, яким було введено ПЗ 50 латентний час першого підходу до кубика був в 19,05 раз більшим за контроль та в 30,06 раз до тварин, що отримували препарат порівняння. У тварин, яким було введено ПЗ 25 латентний час першого підходу до кубика був в 10,84 раза більшим за контроль та в 17,11 раза до тварин, що отримували препарат порівняння.

У тварин, яким було введено ПГ50 число підходів до кубика було в 1,66 раза більшим за контроль та в 11,66 раза меншим в порівнянні з тваринами, що отримували НЗ. У тварин, яким було введено ПГ 25 число підходів до кубика було в 1,70 раз більшим за контроль та в 1,19 раза в порівнянні з тваринами, що отримували НЗ. У тварин, яким було введено ПЗ 50 число підходів до кубика було в 1,21 раза більшим за контроль та в 1,17 раза меншим в порівнянні з тваринами, що отримували НЗ. Число підходів до кубика було найбільшим у тварин, що отримували ПЗ 25, що у 2,07 рази більше за контроль та в 1,45 раза відповідно до тварин, що отримували НЗ.

Сумарний час дослідження кубика був найбільшим у тварин, яким було введено ПЗ 25, що у 2,42 раза більше за контроль та в 1,44 раза відповідно до

тварин, які отримували препарат порівняння. У тварин, що отримували ПЗ 50 та ПГ 50 сумарний час дослідження кубика був у 2,03 раз більшим за контроль та в 1,21 раза більшим відповідно до тварин, яким було введено НЗ. У тварин, що отримували ПГ 25 сумарний час дослідження кубика був у 2,17 раза більшим за контроль та в 1,29 раза більшим відповідно до тварин, яким було введено НЗ.

Отже, ПЗ 25 збільшував число підходів до кубика та сумарний час його дослідження, що свідчить про активування орієнтовно-дослідницької активності та протитривожну дію.

Антидепресивний ефект досліджуваних екстрактів оцінювали за збільшенням латентного періоду першого зависання тварин та за зменшенням сумарного часу іммобільності. В умовах тесту «Підвішування за хвіст» введення досліджуваних екстрактів впливає на депресивність тварин (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Поведінка тварин в умовах тесту «Підвішування за хвіст»

Групи тварин	Кількість тварин в групі	Сумарна іммобільність, с	Латентний період першого зависання, с
ПГ, 25 мг/кг	6	$55,6 \pm 2,62^{**}$	$6,2 \pm 1,15^{**}$
ПГ, 50 мг/кг	6	$38,6 \pm 2,00^{*}$	$30,3 \pm 1,98^{**}$
ПЗ, 25 мг/кг	6	$16,0 \pm 1,43^{*}$	$213,5 \pm 1,86^{**}$
ПЗ, 50 мг/кг	6	$35,6 \pm 1,63^{*}$	$72,6 \pm 2,93^{**}$
НЗ, 50 мг/кг	6	$71,57 \pm 2,89$	$3,94 \pm 0,92$
Контроль	6	$40,57 \pm 1,76$	$3,35 \pm 0,65$

Примітки: * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробою ($p \leq 0,05$).

Сумарна іммобільність у тварин, що отримували ПЗ 25 була найменшою і була у 2,54 раза меншою за контроль та в 4,47 раза відповідно до тварин, що отримували препарат порівняння. Сумарна іммобільність тварин, яким було введено ПГ 25 була в 1,37 раза більшою за контроль та в 1,29 раза меншою в

порівнянні з тваринами, що отримували НЗ. Сумарна іммобільність тварин, яким було введено ПГ 50 була в 1,05 раз меншою за контроль та в 1,85 раза відповідно в порівнянні з тваринами, що отримували НЗ. Сумарна іммобільність тварин, яким було введено ПЗ 50 була в 1,14 раза меншою за контроль та у 2,01 раз відповідно в порівнянні з тваринами, що отримували НЗ.

Латентний період першого зависання у тварин, що отримували ПГ 25 був в 1,85 раза довшим за контроль та в 1,57 раза до тварин, що отримували НЗ. У тварин, що отримували ПГ 50 був в 9,04 рази довшим за контроль та в 7,69 раза до тварин, що отримували НЗ. У тварин, що отримували ПЗ 25 був в 63,73 раза довшим за контроль та в 54,18 раза до тварин, що отримували НЗ. У тварин, що отримували ПЗ 50 був у 21,67 раза довшим за контроль та в 18,42 раза до тварин, що отримували НЗ.

Отже, у тварин, що отримували ПЗ 25 зменшувався сумарний час іммобільності та збільшувався латентний період першого зависання в порівнянні з тваринами, яким було введено НЗ та контроль. Це означає, що ПЗ можуть проявляти антидепресивні властивості.

Антидепресивний ефект досліджуваних екстрактів досліджували за зменшенням тривалості іммобільності, часу пасивного плавання, збільшенням латентного часу першого зависання та часу активного плавання. В умовах тесту «Порсолта» введення досліджуваних екстрактів впливає на антидепресивність досліджуваних тварин (табл. 5.13).

Сумарний час активного плавання в 1-й та 3-й день досліді у тварин групи з ПЗ 25 був найбільшим (184,17 с та 93,33 с) і в 1,91 раза та в 1,19 раза відповідно більшим за контроль. На 5-й день експерименту у тварин групи з ПЗ 25 спостерігалось зменшення сумарного часу активного плавання, але було у 2,85 раза більше в порівнянні з контролем.

Сумарний час пасивного плавання у тварин групи з ПЗ 25 в 1-й день досліді був найменшим (135,17 с) та був в 1,46 раза меншим за контроль та в 1,16 раза до тварин, які одержували НЗ.

Таблиця 5.13

Поведінка тварин в умовах тесту «Порсолта», (n = 6)

Групи тварин		Активне плавання, с	Пасивне плавання, с	Загальний час іммобілізації, с	Число нирянь
ПГ, 50 мг/кг	1 день дослідю	123,83±12,33*	173,33±14,61*	61,5±7,27 **	3,33±1,37 *
ПГ, 25 мг/кг		130,33±10,16*	165,67±8,42*	60,33±7,02**	3,00±0,71*
ПЗ, 25 мг/кг		184,17±15,2**	135,17±9,64**	54,33±6,03**	2,33±0,92*
ПЗ, 50 мг/кг		132,83±8,59*	149,33±11,5**	76,16±6,15*	2,66±0,58*
НЗ, 50 мг/кг		136,67±5,49	156,33±8,42	67,5±7,62	0,16±0,46
Контроль		96,66±10,01	201,5±8,75	61,33±6,03	1,33±0,58
ПГ, 50 мг/кг	3 день дослідю	75,83±3,75**	101,67±8,78*	42,33±2,74*	2,33±0,58**
ПГ, 25 мг/кг		60,16±3,68**	127,5±4,10*	51,66±2,45*	2,16±0,46**
ПЗ, 25 мг/кг		93,33±4,10**	173,83±23,67*	29,5±5,54**	1,83±0,46**
ПЗ, 50 мг/кг		44,33±4,16**	161,5±8,78*	33,5±4,29**	2,16±0,46*
НЗ, 50 мг/кг		58,5±3,49	266,83±31,63	38,66±7,94	2,50±0,62
Контроль		78,66±6,98	141,67±8,11	108,17±8,86	0
ПГ, 50 мг/кг	5 день дослідю	76,66±4,68*	112,83±7,01*	36,16±4,67 **	0
ПГ, 25 мг/кг		87,16±9,72**	137,17±7,04*	27,66±7,58**	0
ПЗ, 25 мг/кг		99,5±9,54**	94,33±6,72*	29,16±6,35**	1,5±0,62**
ПЗ, 50 мг/кг		83,83±6,47**	135,67±4,79*	41,5±4,58**	0
НЗ, 50 мг/кг		78,16±2,99	215,33±8,39	66,16±5,89	0,50±0,62
Контроль		34,83±5,29	258,17±12,76	43,16±3,95	0

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробю ($p \leq 0,05$).

На 5-й день досліду сумарний час пасивного плавання у тварин групи з ПГ 25 був в 1,87 раза меншим за контроль та в 1,57 раза меншим у порівнянні з тваринами, які одержували НЗ.

Загальний час іммобілізації в 1-й та 3-й день досліду у тварин групи з ПЗ 25 був найменшим (54,33 с та 29,54 с). На 5-й день експерименту у тварин групи з ПЗ 50 загальний час іммобілізації був найбільшим (41,5 с).

Число нирянь на 1 день експерименту було найбільшим для групи, які одержували ПГ 50 (3,33).

Тест *«Чорно-біла камера»*. Анксіолітичний ефект досліджуваних екстрактів оцінювали за зменшенням латентного періоду першого виглядування із темної камери у світлу, збільшенням частоти виглядувань з темної камери у світлу, збільшенням часу виглядувань, частоти та часу знаходження у світлому відсіку установки, зменшенням числа дефекацій. В умовах тесту *«Чорно-біла камера»* введенні досліджувані екстракти впливали на тривожність, страх та сприйняття твариною новизни оточення її реакцію на освітлений відкритий простір, перевагу темряви/світла.

В 1-й день експерименту (табл. 5.14) латентний період першого виглядування із темної камери був найкоротшим у тварин групи ПГ 25 (5,16 с). У тварин групи ПГ 25 латентний період першого виглядування із темної камери був у 2,48 раза менший за контроль. У 2-й день досліду латентний період першого виглядування із темної камери був найкоротшим у тварин групи ПЗ 25 (6,83 с), що в 1,73 раза коротший за контроль.

Частота виглядувань із темної камери в світлу в 1-у та 2-у добу експерименту була найбільшою у тварин групі ПЗ 25 (7,66 та 8,66). У тварин з групи ПЗ 25 в 1-й день експерименту виглядування із темної камери було вищим у 4,61 раза за контроль. У 2-й день досліду цей показник зменшився і був в 3,06 рази більшим за контроль.

Час виглядування із темної камери у світлу в 1-у добу експерименту був найбільшим для групи ПЗ 25 (22,16 с) і був у 2,66 раза більшим в порівнянні з тваринами з групи контролю.

Таблиця 5.14

Поведінка тварин в умовах тесту «Чорно-біла камера», (n = 6)

Групи тварин		Латентний період першого виглядування, с	Частота виглядань з темної камери в світлу	Час вглядувань, с	Частота виходів	Час виходів, с	Дефекації
ПГ, 50 мг/кг	1 день	5,16±1,32**	6,16±1,32**	19,0±1,60**	7,16±2,42*	145,83±6,51**	0,5±0,62*
ПГ, 25 мг/кг		13,33±3,10*	4,66±1,55**	10,0±2,15**	4,66±1,17*	128,17±2,52*	0**
ПЗ, 25 мг/кг		11,83±4,27*	7,66±1,37**	22,16±3,16**	9,16±1,32*	183,33±11,85**	0,5±0,62*
ПЗ, 50 мг/кг		8,33±2,45**	4,83±1,11**	14,83±1,67**	6,33±1,37*	169,5±7,41**	0,33±0,58*
НЗ, 50 мг/кг		11,5±2,75	2,66±1,17	4,66±1,37	9,33±1,85	139,17±12,29	0,17±0,46
Контроль		12,83±3,16	1,66±0,58	8,33±1,55	7,5±2,12	144,17±10,62	0,33±0,58
ПГ, 50 мг/кг	2 день	11,33±2,84*	7,16±1,32**	13,16±2,08**	17,16±1,95**	115,17±5,71*	0**
ПГ, 25 мг/кг		9,83±3,47*	5,66±1,17**	15,0±1,60**	14,33±2,23*	168,83±11,51**	0,5±0,62*
ПЗ, 25 мг/кг		6,83±1,67**	8,66±1,37**	32,16±6,39**	21,83±2,63**	154,17±9,72**	0**
ПЗ, 50 мг/кг		8,66±2,11*	5,83±1,5**	24,16±2,90**	16,33±1,70**	139,67±6,64*	0,17±0,46**
НЗ, 50 мг/кг		7,0±1,43	3,83±0,85	12,83±3,08	15,33±1,55	141,67±3,01	0,17±0,46
Контроль		11,83±4,44	2,83±0,85	10,33±1,98	6,83±1,67	123,83±11,58	0,5±0,62**

Примітки: n – кількість тварин в групі, * – достовірність відносно контролю ($p \leq 0,05$), ** – достовірність відносно настоянки звіробою ($p \leq 0,05$).

У 2-у добу дослідження час виглядання був найбільшим у тварин групи ПЗ 25 (32,16 с) і був в 3,11 раза більшим за контроль.

Частота виходів із темної камери у світлу в 1-у та 2-у добу дослідження була найбільшою у тварин групи ПЗ 25 в порівнянні зі всіма досліджуваними екстрактами (9,16 та 21,83). Що більше в 1,22 та 3,19 раза більше за контроль.

Час знаходження у світлому відсіку установки в 1-у добу дослідження був найбільшим у тварин групи ПЗ 25 (183,33 с). У 2-у добу експерименту найвищі показники були в групі ПГ 50 (168,83 с), що в 1,09 раз вище в порівнянні з тваринами групи ПЗ 25.

Отже, при введенні екстрактів трави полину звичайного в дозі 25 мг/кг активується орієнтовно-дослідницька активність та протитривожна дія, про яку свідчить найкоротший латентний період першого виглядування, значна кількість та тривалість виглядань з темної камери у світлу, а також частота виглядувань з темної камери у світлу та час знаходження у світлій камері установки.

Отже, водно-спиртовий екстракт трави п. звичайного проявляє найбільшу антидепресивну активність в 1-й та 3-й день експерименту, про що свідчить найбільше число активного плавання та найменший час іммобілізації. Час пасивного плавання при введенні водно-спиртового екстракту трави п. звичайного був найменшим в 1-й день експерименту.

5.7 Дослідження антимікробної та протигрибкової активності

Патогенні мікроорганізми спричиняють інфекційні захворювання, які є супутниками людства протягом усієї історії його існування. Велику роль у житті людини відіграють лікарські рослини, адже їх безпосередньо використовують для лікування та виробництва фітопрепаратів. Тому актуальним є вивчення антибактеріальних властивостей лікарських рослин, серед яких види роду Полін.

Оцінку активності досліджуваних екстрактів трави рослин роду *Artemisia* проводили на клінічних штаммах мікроорганізмів, які характеризувалися різними ступенями резистентності до сучасних протимікробних препаратів.

Результати проведених досліджень представлені на рис. 5.7 та в табл. 5.15.

Результати проведених досліджень свідчать, що в екстрактах трави досліджених видів роду *Artemisia* присутні сполуки, здатні затримувати ріст мікроорганізмів. Присутність сполук з протимікробними властивостями в екстрактах полинів значною мірою залежить від концентрації етанолу як екстрагента.

Екстракти, виготовлені на 40 % етанолі, проявили мінімальну активність відносно усіх тест-культур мікроорганізмів. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грампозитивних стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*) (табл. 5.4). Зони інгібування росту в залежності від використання тест-культур та виду екстракту становили від 3,79 мм до 7,33 мм для грампозитивних бактерій та від 3,79 мм до 9,47 мм для грамнегативних бактерій.

Найвищу активність відносно стафілококів виявили екстракти полину лікарського (полину боже дерево) *Artemisia abrotanum* L. (особливо екстракт ПБ-9) і полину гіркого *Artemisia absinthium* L. (особливо екстракт ПГ-7). Їх дія поширювалася як на чутливі, так і на резистентні до антибіотиків штами *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*.

Поряд зі стафілококами, актуальним етіологічним чинником піодермій є *Propionibacterium acnes* – збудник вугрової хвороби. Використаний в даному дослідженні клінічний штам *Propionibacterium acnes* характеризувався високою резистентністю амоксициліну, цефалоспоринові I-II поколінь, тетрациклінів, фторхінолонів.

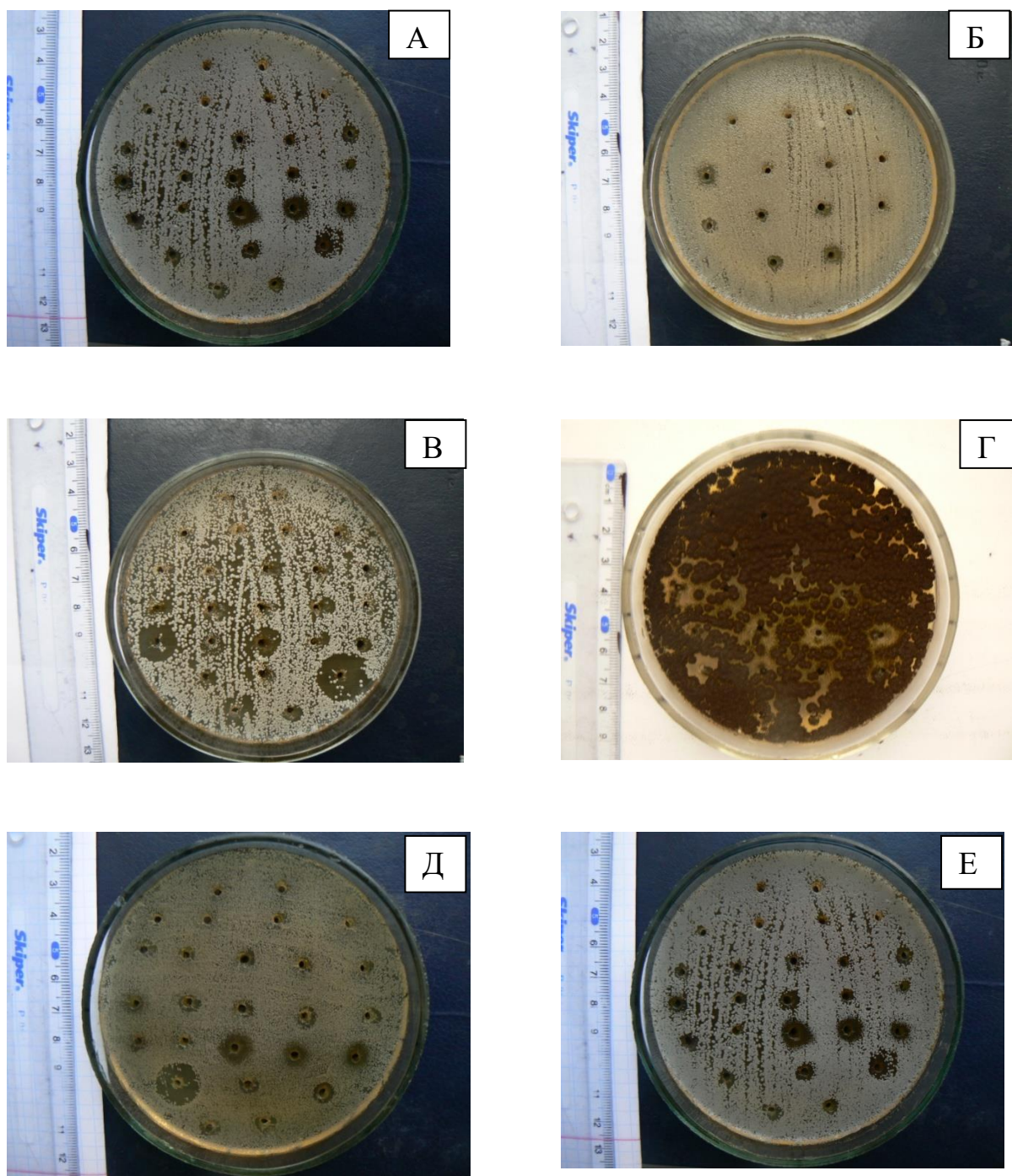


Рис. 5.7. Протимікробна активність екстрактів *Artemisia absinthium* L., *Artemisia vulgaris* L., *Artemisia abrotanum* L. відносно тест-культур мікроорганізмів: А – *Escherichia coli*, Б – *Staphylococcus epidermidis*, В – *Candida tropicalis*, Г – *Aspergillus niger*, Д – *Enterococcus faecalis*, Е – *Staphylococcus aureus*

Таблиця 5.15

Результати дослідження антимікробної активності екстрактів видів роду Полин до окремих мікроорганізмів

Штам	Контроль (40 % етанол)	Екстрагент – 40 % етанол			Контроль (70 % етанол)	Екстрагент – 70 % етанол			Контроль (90 % етанол)	Екстрагент – 90 % етанол		
		ПГ-4	ПЗ-4	ПБ-4		ПГ-7	ПЗ-7	ПБ-7		ПГ-9	ПЗ-9	ПБ-9
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	0	0	4,19 ± 0,15	4,66 ± 0,33	3,79 ± 0,19	9,37 ± 0,85*	4,23 ± 0,61	4,88 ± 0,88	5,02 ± 0,92	5,63 ± 0,42	5,88 ± 0,34	6,34 ± 0,63
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	0	0	0	0	4,08 ± 0,34	6,35 ± 0,26*	0	5,38 ± 0,39*	5,17 ± 0,08	5,99 ± 0,38	5,62 ± 0,21	7,20 ± 0,31*
<i>Staphylococcus aureus</i> MLS	0	0	0	0	6,22 ± 0,46	4,65 ± 0,25	4,34 ± 0,25	4,40 ± 0,25	7,33 ± 0,16	4,45 ± 0,08	4,22 ± 0,12	4,52 ± 0,23
<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i> MS	4,47 ± 0,43	0	0	4,65 ± 0,40	4,14 ± 0,53	4,96 ± 0,29	5,08 ± 0,33	6,27 ± 0,30*	5,95 ± 0,33	6,02 ± 0,36	7,16 ± 0,42*	6,38 ± 0,67
<i>Staphylococcus</i> <i>haemolyticus</i> MR	4,45 ± 0,26	0	0	4,16 ± 0,45	3,94 ± 0,44	6,12 ± 0,39*	4,22 ± 0,19	5,82 ± 0,11*	5,20 ± 0,40	4,38 ± 0,43	4,85 ± 0,34	6,85 ± 0,80*
β-гемолітичний (group A) <i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	[5,31 ± 0,25]	[5,29 ± 0,16]	0	5,11 ± 0,06	5,16 ± 0,23	4,45 ± 0,27
β-гемолітичний <i>Streptococcus</i> group G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,33 ± 0,84*	0	0
β-гемолітичний (group B) <i>Streptococcus</i> <i>agalactiae</i>	0	0	0	0	0	4,55 ± 0,22	5,79 ± 0,43*	5,19 ± 0,28	0	6,40 ± 0,49*	4,34 ± 0,15	5,00 ± 0,54
α-гемолітичний <i>Streptococcus gordonii</i>	0	0	4,73 ± 0,42	4,79 ± 0,32	4,82 ± 0,40	4,75 ± 0,33	5,41 ± 0,48	5,05 ± 0,21	4,48 ± 0,28	5,27 ± 0,52	5,24 ± 0,38	5,89 ± 0,51*

Продовж. табл. 5.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Propionibacterium acnes</i> MLS	0	0	0	[4,92 ± 0,20]	0	7,26 ± 0,36*	4,78 ± 0,29	8,71 ± 0,52*	7,67 ± 0,59	7,23 ± 0,69	7,32 ± 0,63	6,29 ± 0,30
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,80 ± 0,15	0	0	6,42 ± 0,29*	5,32 ± 0,36	7,06 ± 0,14*	5,14 ± 0,19	6,65 ± 0,06*	6,15 ± 0,73	7,66 ± 1,05	7,45 ± 0,70	5,70 ± 0,24
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0	0	0	0	3,79 ± 0,33	0	0	4,80 ± 0,65	4,54 ± 0,47	4,30 ± 0,36	4,18 ± 0,27	4,76 ± 0,52
<i>Escherichia coli</i>	4,29 ± 0,66	0	4,86 ± 0,51	0	0	5,16 ± 0,40	5,98 ± 0,51	6,44 ± 0,20*	4,67 ± 0,58	5,69 ± 0,56	5,04 ± 0,36	5,86 ± 0,26*
<i>Citrobacter freundii</i>	4,29 ± 0,22	4,43 ± 0,50	5,03 ± 0,41	6,23 ± 0,96*	5,09 ± 0,35	6,45 ± 0,62*	5,90 ± 0,21	8,81 ± 1,01*	4,65 ± 0,86	9,47 ± 0,45*	8,38 ± 0,68*	6,10 ± 0,87*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,29 ± 0,56	0	0	0	3,50 ± 0,27	5,33 ± 0,54*	5,54 ± 0,48*	8,52 ± 0,30*	4,50 ± 0,29	7,22 ± 0,79*	5,66 ± 0,92	4,26 ± 0,71
<i>Candida albicans</i>	0	0	5,43 ± 0,64	0	4,41 ± 0,26	4,99 ± 0,40	0	5,79 ± 0,65*	0	0	6,01 ± 0,14*	0
<i>Candida tropicalis</i>	4,50 ± 0,24	0	0	0	0	5,19 ± 0,23	0	5,69 ± 0,81*	4,92 ± 0,26	0	9,36 ± 1,19*	7,09 ± 0,77*
<i>Aspergillus niger</i> проростання спор	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[9,92 ± 0,98]	[13,32 ± 1,05]
<i>Aspergillus niger</i> міцеліальний ріст	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Aspergillus niger</i> утворення конідій	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітки: 1. MS – метицилінчутливі, MR – метицилінрезистентні стафілококи, MLS – резистентні до макролідів стафілококи та пропіонібактерії; 2. у квадратних дужках наведено зони часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична / фунгістатична дія); 3. * – $p < 0,01$ при порівнянні з контролем.

Тому заслуговує на увагу виражена здатність екстрактів трави полину лікарського (ПБ-7) і полину гіркого (ПГ-7) пригнічувати ріст цього штаму. Вказані екстракти можуть бути використані для створення нових лікувальних і косметичних засобів для лікування вугрової хвороби та догляду за проблемною шкірою.

Відносно стрептококів помітну протимікробну активність виявили лише екстракти трави полинів, виготовлені на 90 % етанолі. Достовірне пригнічення росту усіх тест-штамів стрептококів спостерігалось лише під впливом екстракту полину гіркого ПБ-9.

На відміну від стрептококів, ентерокок *Enterococcus faecalis* виявився значно чутливішим до усіх екстрактів полинів (особливо до екстрактів ПГ-7, ПГ-9, ПБ-7, ПЗ-9). Використаний у дослідженні поліантибіотикорезистентний штам ентерокока увійшов в число небагатьох тест-культур, чутливих до екстракту трави полину лікарського (полину боже дерево), виготовленого на 40 % етанолі (ПБ-4). Ці дані також представляють великий практичний інтерес з огляду на дуже поширену в клінічній практиці поліантибіотикорезистентність ентерококів.

Відносно грамнегативних бактерій (ентеробактерій і псевдомонад) помітну протимікробну активність проявили екстракти полину лікарського (ПБ-7 і ПБ-9), полину гіркого (ПГ-7 і ПГ-9) і полину звичайного (ПЗ-9).

Антифунгальну активність екстрактів полинів вивчено на резистентних до полієнів, імідазолів та тріазолів клінічних штаммах *Candida albicans* і *Candida tropicalis*. Заслуговує на увагу достатньо висока фунгіцидна активність екстракту трави полину звичайного ПЗ-9 відносно обох тест-штамів дріжджоподібних грибів та екстракту трави полину лікарського ПБ-9 відносно *Candida tropicalis*. Згадані екстракти (ПЗ-9 і ПБ-9) також гальмують проростання спор гриба *Aspergillus niger* (клінічний ізолят із зовнішнього слухового проходу) – зони затримки росту становили $9,92 \pm 0,98$ мм і $13,32 \pm$

1,05 мм відповідно. Але дані екстракти абсолютно не впливали на міцеліальний ріст культури *Aspergillus niger* і формування в ній конідій.

Результати вивчення синергічних взаємодій екстрактів трави досліджених видів роду *Artemisia* з еритроміцином відносно MLS-резистентного *Staphylococcus aureus* наведено у табл. 5.16.

Таблиця 5.16

Синергічна взаємодія рослинних екстрактів з еритроміцином відносно *Staphylococcus aureus* з неіндуктивним фенотимом MLS-резистентності

Екстракти	Середовище без ERY	$1/_{64}$ МПК ERY (1,95 мкг/мл)	$1/_{8}$ МПК ERY (31,25 мкг/мл)
40 % етанол (контроль)	0	0	0
ПГ-4	0	0	0
ПЗ-4	0	0	0
ПБ-4	0	0	0
70 % етанол (контроль)	0	0	0
ПГ-7	0	0	0
ПЗ-7	0	$[11,18 \pm 0,95]^*$	$12,33 \pm 0,61^*$
ПБ-7	0	0	0
90 % етанол (контроль)			
ПГ-9	0	0	0
ПЗ-9	0	$6,43 \pm 0,54^*$	$9,16 \pm 0,38^*$
ПБ-9	0	$6,83 \pm 0,31^*$	$7,48 \pm 0,54^*$

Примітки: 1. у квадратних дужках наведено зони часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична дія); 2. * – $p < 0,01$ при порівнянні з контролем.

Для цього дослідження нами використано клінічний ізолят *Staphylococcus aureus* з неіндуктивним механізмом MLS-резистентності (резистентний до еритроміцину при МБсК 125 мкг/мл, МБцК 250 мкг/мл без індукції резистентності на кліндаміцин). Резистентність до макролідів у даного штаму опосередковується ефлюксом механізмом – функціонуванням мембранної АТФ-залежної помпи (очевидно MsrA). Адже в присутності відомих інгібіторів синтезу АТФ – натрію арсенату та динітрофенолу в даного штаму наступало відповідно 4- і 512-кратне зниження МБсК еритроміцину. В контрольних дослідах (на середовищі без еритроміцину) усі протестовані екстракти в дозі 20 мкл продемонстрували відсутність прямої протимікробної дії відносно даного штаму стафілокока.

На середовищах із суббактеріостатичними концентраціями еритроміцину ($1/8$ МПК – 31,25 мкг/мл і $1/64$ МПК – 1,95 мкг/мл) спостерігали виразні зони пригнічення росту тест-культури навколо лунок з екстрактами полину звичайного (ПЗ-7 і ПЗ-9) та полину лікарського (ПБ-9). В усіх випадках виявлений антибіотикопотенціюючий ефект мав виразний дозозалежний характер (відносно до концентрації еритроміцину в поживному середовищі).

Таким чином результати проведеного тестування дозволяють зробити висновок про здатність екстрактів полину звичайного, виготовлених на 70 % і 90 % етанолі, та екстракту полину лікарського (полину божого дерева), виготовленого на 90% етанолі, підвищувати чутливість до макролідів *Staphylococcus aureus* з неіндуктивним фенотипом MLS-резистентності. Екстракти полину гіркого такою властивістю не володіють.

Велика видова різноманітність рослин роду *Artemisia*, поширених у помірних і напівзасушливих кліматичних поясах обох півкуль, їх споконвічне застосування у народній медицині та кулінарії зумовили незаперечний інтерес наукової медицини до них. У другій половині ХХ століття були проведені достатньо інтенсивні дослідження хімічного складу

полинів та різних аспектів фармакологічної дії одержаних із них галенових препаратів та індивідуальних хімічних сполук. Вивчення протимікробних властивостей завжди було пріоритетним у наукових дослідженнях різних видів рослин роду *Artemisia*. Найбільша увага дослідників при цьому була зосереджена на дослідженні ефірних олій та спиртових екстрактів полинів. Встановлено широкий спектр їх антибактеріальної та протигрибкової активності, який поширюється на достатньо велику кількість мікроорганізмів різної таксономічної належності, а також противірусну, антипротозойну, інсектицидну і протиглисну дію [200, 206, 294].

Найбільшим практичним досягненням у цьому відношенні стало створення нового ефективного протималярійного засобу артемізиніну – Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини за 2015 рік Ту Юю (Китай). Артемізинін, виділений з полину однорічного *Artemisia annua* L. – рослини китайської народної медицини, започаткував цілу родину ендоперекисних (тріоксанових) сесквітерпенових лактонів, до якої входять також нові напівсинтетичні сполуки (артеметер, артесунат). Вони володіють принципово новим механізмом дії на малярійний плазмодій – зумовлюють багатовекторне вільнорадикальне пошкодження клітин [208]. Низька біологічна засвоюваність, погані фармакокінетичні характеристики та розвиток резистентності збудника є серйозними перешкодами для їх використання як монотерапії. Разом з тим використання артемізинін-комбінованих препаратів на сьогодні є, за рекомендаціями ВООЗ, стандартом лікування тропічної малярії в усьому світі.

Враховуючи зростаючі запити практичної медицини на нові засоби для боротьби з різноманітними інфекціями, передусім спричиненими антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, рослини роду Полин можуть виступати як перспективна сировина для їх створення. Крім прямої протимікробної дії, біологічно активні сполуки полинів володіють здатністю нейтралізувати окремі детермінанти антибіотикорезистентності й шляхом

цього відновлювати чутливість резистентних штамів до відповідних препаратів, гальмувати процес набуття антибіотикорезистентності, пригнічувати формування мікробних біоплівок, перешкоджати процесу адгезії мікроорганізмів на поверхні клітин організму, зменшувати антилізоцимну активність мікроорганізмів [203, 209, 295 – 297].

Нами досліджено спектр протимікробної активності екстрактів трави представників роду Полін, які поширені у флорі Прикарпаття і Карпат – полину гіркого *Artemisia absinthium* L., полину звичайного *Artemisia vulgaris* L. та полину лікарського (полину боже дерево) *Artemisia abrotanum* L. Одержані результати свідчать, що протимікробна активність екстрактів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагента. Ці дані узгоджуються з результатами Кашпур Н.В. [203] про найбільш виражені протимікробні властивості ліпофільних екстрактів (зокрема хлороформної й етилацетатної фракцій) трави полинів гіркого, звичайного й австрійського.

У даному дослідженні як тест-штами нами використано сучасні клінічні штами бактерій і грибів, які володіють різними профілями резистентності до протимікробних препаратів (на відміну від ряду інших робіт, виконаних лише на колекційних штаммах [298, 299]. Наші спостереження свідчать, що одержані методом дрібної мацерації екстракти трави полинів володіють слабкою протимікробною активністю відносно більшості досліджених штамів. Може становити інтерес для подальших досліджень помітна активність екстрактів полинів відносно стафілококів, ентерококів, пропіонібактерій та дріжджоподібних грибів. Зокрема протимікробна дія екстрактів полинів поширюється як на чутливі, так і на резистентні до антибіотиків штами *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативних стафілококів, на що вказують також інші дослідники [203]. Цікаво, що високу чутливість до екстрактів на 90% етанолі трави полину звичайного і полину боже дерево проявив високорезистентний до протигрибкових антибіотиків і синтетичних антимікотиків клінічний штам *Candida tropicalis*. Обидва згадані

екстракти виразно гальмували проростання спор клінічного штаму *Aspergillus niger*. Протигрибкову активність полину лікарського (полину боже дерево) *Artemisia abrotanum* L. пов'язують з присутністю сесквітерпеноїда даванону [298].

Проте найбільш перспективним напрямком для подальшого мікробіологічного вивчення полинів є їх дослідження як джерело сполук з новим видом фармакологічної активності – модифікаторів резистентності бактерій до антибіотиків (resistance modifying agents). Одним з універсальних механізмів антибіотикорезистентності мікроорганізмів є функціонування мембранних ефлюксних pomp (протонних – MFS-типу й АТФ-залежних – ABC-типу), які забезпечують активне виведення антибіотика з клітини назовні. Інгібітори ефлюксних pomp ідентифіковані в багатьох видах рослин, і у тому числі в полинах. Так, 4',5'-дикофеїлхінна кислота, виділена з полину гіркого *Artemisia absinthium* L., блокує ефлюксну помпу NorA *Staphylococcus aureus* і *E. faecalis*, внаслідок чого в 4-8 разів підвищує чутливість відповідних штамів до берберину і фторхінолонів [295]. На основі молекулярного докінгу до молекул потенційних біомішеней та визначення енергетики зв'язування докованих лігандів показано, що 4',5'-дикофеїлхінна кислота більш ефективно блокує функціональний сайт мембранних MFS-транспортерів (до яких належить протонна ефлюксна помпа NorA), ніж АТФ-залежних транспортерів ABC-типу. Інгібіторами ефлюксної помпи NorA *Staphylococcus aureus* є також флавоноли хризоспленол-D і хризоспленетин з екстракту полину однорічного *Artemisia annua* L. [296]. Ці ж флавоноли посилюють протимікробну активність артемізиніну відносно *Plasmodium falciparum* [209]. В останньому випадку такого синергічного ефекту не виявлено. Але відомо, що *Plasmodium falciparum* володіє ефлюксною помпою ABC-типу, а інгібіторами таких pomp є рослинні флавоноли та флавонолігнани.

Властивості модифікаторів резистентності мікроорганізмів проявляють також артемізиніни. Артесунат, підвищує чутливість *Escherichia coli* до β -лактамних антибіотиків, але цей ефект не пов'язаний із впливом на продукцію або активність β -лактамази. Його пов'язують з підвищенням акумуляції антибіотиків в клітині через блокування помпової системи ефлюксу AcrAB-TolC [299]. Артесунат, артеметер, артемізинін і дигідроартемізинін підвищують здатність міконазолу (але не флюконазолу, каспофунгіну або амфотерицину В) пригнічувати формування біоплівки *Candida albicans* [297]. Інгібітор ефлюксної помпи NorA 4',5'-дикофеїлхінна кислота з полину гіркого *Artemisia absinthium* L., виразно посилює вплив берберину, етидію броміду і моксіфлоксацину (які є субстратами даної ефлюксної помпи полірезистентності) на біоплівкоутворення *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus faecalis* [295].

У зв'язку з цим нами досліджено синергізм протимікробної дії екстрактів полинів і еритроміцину. Для дослідження було використано клінічний штам *Staphylococcus aureus* з неіндуктивним механізмом MLS-резистентності. Він володіє низьким рівнем MLS-резистентності, яка поширюється лише на 14 та 15-членні макроліди без індукції резистентності на інші антибіотики MLS-групи. Згідно з даними літератури такий фенотип MLS-резистентності забезпечується активним ефлюксом макролідів з мікробних клітин, опосередкованим АТФ-залежною мембранною помпою ABC-типу [Wondrack, 1996]. Додатковим підтвердженням ефлюксної природи резистентності до макролідів у даного штаму служить факт 4- і 512-кратне зниження МБсК еритроміцину в присутності відомих інгібіторів синтезу АТФ – 0,5 мкМ/мл арсенату натрію та 0,5 мкМ/мл динітрофенолу. Результати проведеного тестування дозволяють зробити попередній висновок про можливу присутність інгібіторів ефлюксної помпи макролідів MrsA *Staphylococcus aureus* в екстрактах полину звичайного, виготовлених на 70 % і 90 % етанолі, і полину боже дерево, виготовленого на 90% етанолі. Явище

синергізму протимікробної дії біологічно активних сполук полинів з макролідами раніше не було описане і потребує подальшого вивчення.

Одержані в ході проведених нами досліджень результати можуть бути підставою для розширення показів до застосування екстрактів полинів у медицині. Вони вказують на доцільність поєднання екстрактів полину звичайного і полину боже дерево з антибіотиками у терапевтичних схемах, а також на перспективність розробки на їх основі комбінованих лікувальних засобів, зокрема для дерматології. Впровадження комбінованої хімієтерапії в клінічну практику може допомогти реально розв'язати дві актуальні проблеми сучасної медицини: сповільнити процес набування мікроорганізмами (зокрема стафілококами) резистентності до антибіотиків і підвищити ефективність лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми.

Висновки до розділу 5

1. Вивчення противиразкової дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, проведене за показниками біохімічного, морфологічного та гістологічного вивчення слизової оболонки шлунка, свідчить про їх противиразкову активність. Результати експериментальних досліджень свідчать, що екстракт трави полину звичайного в дозі 50 мг/кг маси тіла тварини проявляв більш інтенсивну та більш ефективну противиразкову дію у порівнянні з екстрактом трави полину гіркого. Дія екстракту трави полину звичайного наближена до дії препарату порівняння «Альтан», що дозволяє вважати його перспективним засобом при лікуванні виразкової хвороби, а створення лікарських препаратів на його основі є доцільним.

2. Екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють при гострому токсичному ураженні печінки гепатопротекторну активність, що

приводить до зниження інтенсивності процесу перекисного окислення ліпідів та зменшення токсичної дії тетрахлорметану, доводячи біохімічні показники крові та гомогенату печінки тварин до рівня інтактних. Результати проведеного дослідження свідчать, що екстракт трави полину гіркого в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини проявляв більш інтенсивну та більш ефективну дію при гострому гепатиті у порівнянні з екстрактом трави полину звичайного.

3. Вивчено протизапальну активність екстрактів полинів на моделях карагенінового, формалінового та зимозанового набряків. Екстракт ПГ-7 проявив дещо вираженішу антиексудативну дію у порівнянні з екстрактом ПЗ-7 і його протизапальний ефект був наближений до дії натрію диклофенаку або вищою (зимозановий набряк). На 5 годину експерименту (карагеніновий, формаліновий та зимозановий набряк) екстракт ПГ-7 зменшував запалення на 32,18 %, 38,38 % та 72,12 % відповідно.

4. Досліджено жовчогінну активність екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7. Внутрішньошлункове введення екстракту ПГ-7 викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найсильніший жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зростало на 64,6 %, що у 1,64 раза вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %. Екстракти полину звичайного не проявляли вираженої жовчогінної активності.

5. Екстракти трави полинів володіють нейротропною, протитривожною, антидепресивною активністю. Екстракт ПЗ-7 за своєю активністю переважав над екстрактом ПГ-7. Найбільш ефективним було застосування екстракту ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг.

6. Встановлено, що екстракти трави полинів виявляють протипухлинну активність. В досліджах *in vitro* в дозі 100 мг/кг екстракт ПГ-7 викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а ПЗ-7 – 23,5 %.

7. Екстракти трави видів роду *Artemisia* виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори (стафілококів, ентерококів, пропіонібактерій) та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти полину звичайного (виготовлені на 70 % і 90 % етанолі) і полину боже дерево (на 90 % етанолі) проявляють синергізм протимікробної дії з еритроміцином відносно *Staphylococcus aureus* з ефлюксным механізмом MLS-резистентності.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Hrytsyk R.A, Kutsyk R.V, Yurchyshyn O.I, Struk O.A, Kireev I.V, Grytsyk A.R (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia* 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.

2. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А. Фармакологічні властивості екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармаком.* 2018. № 3 (додаток). С. 33 – 38.

3. Грицик Р. А., Струк О. А., Кіреєв І.В., Іваночко В. М. Вивчення гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармацевтичний часопис.* 2019. № 2 (50). С. 67 – 75.

4. Hrytsyk R. A., Struk O. A., Ivanochko V. M. Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage. *Медична та клінічна хімія.* 2019. Т. 21. № 4. С. 147 – 155.

5. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу. *Медична та клінічна хімія.* 2020. Т. 22, № 2. С. 87 – 93.

6. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині / А. М. Ковальова, Р. А. Грицик, І. В. Кіреєв, О. В. Очкур. Івано-Франківськ : Супрун В. П., 2021. 152 с.

7. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № у 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19.

8. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночно В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № у 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6.

9. Грицик Р. А. Дослідження токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину. *XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : Матеріали XVII конгресу, м. Тернопіль, 22 – 24 квіт. 2013 р., Тернопіль, 2013. С. 234.

10. Roman Hrytsyk Toxicity, hepatoprotective and antiulcer study of Artemisia extracts. *7 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15)*, 24 – 26 of June 2015. Kosice, Slovakia, 2015. P. 37.

11. Roman Hrytsyk Antimicrobial activity of extracts of Artemisia L. genus species. *8 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16)*, 22 – 24 of June 2016. Kosice, Slovakia, 2016. P. 199.

12. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження протипухлинної активності екстрактів полину звичайного і гіркого. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 26 – 27 жовт. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 39.

13. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Дослідження біохімічних маркерів гепатопротекторної активності екстрактів полину звичайного та полину гіркого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і*

призначення лікарських засобів : Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 14 – 15 берез. 2019 р. Харків, 2019. Т. 2. С. 74 – 75.

14. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Вивчення цитотоксичної активності екстрактів трави видів роду Полин *in vitro*. *Стан і перспективи харчової науки та промисловості* : Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 10 – 11 жовт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 52.

15. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду Полин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: Матеріали VIII наук.-практ. конф. науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23 – 24 верес. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 272 – 273.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання гепатобіліарної системи становлять важливу проблему, яка постає перед сучасною медициною, зокрема гострі токсичні гепатити. Дана група захворювань займає значне місце в клініці внутрішніх хвороб та є однією з причин захворюваності осіб працездатного віку та смертності населення [1 – 3, 9, 13 – 18].

Печінка відіграє провідну роль у регуляції обміну речовин, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків [1, 8]. Токсичні ураження печінки виникають у разі впливу на організм гепатотоксичних чинників, а саме: промислові отрути, медикаменти, отрути тваринного і рослинного походження [4, 5, 34]. Ендогенними чинниками, що сприяють виникненню токсичних гепатитів, є генетична схильність, стать, вік, супутні захворювання, стрес, дефіцит N-ацетилтрансферази та ін. [13 – 18].

При порушенні функції печінки призначають засоби, які належать до гепатопротекторів, що здатні захищати або навіть стабілізувати мембрани гепатоцитів. Арсенал сучасних гепатопротекторних засобів на фармацевтичному ринку України обмежений. Актуальним є пошук нових засобів з гепатопротекторною активністю як синтетичного, так і рослинного походження. Найбільший інтерес представляють рослини, які вміщують поліфенольні субстанції та здатні впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи [5].

Група гепатопротекторів рослинного походження є найчисленнішою і становить 52 % [82, 83] від загальної кількості лікарських препаратів рослинного походження. Серед цієї групи засобів найкраще вивчені препарати розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [82 – 84], яка містить у своєму складі силімарин [85 – 88]. Найбільш активним компонентом силімаринової суміші є силібінін [144], який підвищує захист печінки від

окисного стресу, шляхом збільшення відновленого глутатіону в органі, тим самим підтримуючи її нормальну детоксикаційну функцію.

При функціональних розладах біліарного тракту, порушеннях моторики жовчного міхура, тону сфінктерного апарату внаслідок недостатнього чи надлишкового скорочення жовчного міхура порушується процес утворення і виділення жовчі, основним призначенням якої є участь у процесі травлення, зокрема – розщеплення жирів, поліпшення засвоюваності деяких жиророзчинних вітамінів та виконання інших важливих функцій. Застій жовчі у жовчному міхурі, гальмування синтезу жовчних кислот, може призвести до порушення травлення, моторики травного каналу, абсорбування харчових і деяких лікарських речовин та білкового обміну. Для усунення таких розладів чи їх запобігання застосовують жовчогінні засоби [244 – 247].

Виразкова хвороба шлунка – хронічне рецидивуюче захворювання, що протікає з чергуванням періодів загострення і ремісії, основною ознакою якого є утворення дефекту (виразки) в стінці шлунка, яка проникає в підслизовий шар [36, 37].

Поширеність виразкової хвороби шлунку серед дорослого населення складає в різних країнах від 5 до 15 % (в середньому 7 - 10 %) [38 – 40, 42]. Основою всіх кислотозалежних станів є збільшення продукції хлористоводневої кислоти та її агресивний вплив на слизову оболонку ШКТ [37, 42, 46, 49, 50]. Разом із підвищеною кислотністю провідним етіологічним фактором розвитку ВХШ визнано інфікування *H. Pylori* (приблизно 80 % випадків виразки шлунка та приблизно 95 % випадків виразки ДПК), а також використання НПЗЗ (приблизно 20 % випадків виразки шлунка та приблизно 5 % випадків виразки ДПК) [36, 51, 52].

Головний принцип лікування виразкової хвороби, асоційованої з *H. pylori* – принцип ерадикації [41, 105, 106, 109], для чого застосовують антибіотики групи пеніцилінів (амоксцилін), макролідів (кларитроміцин), фторхінолони (левофлоксацин), тетрацикліни (тетрациклін) та

антипротозойні засоби (метронідазол, тинідазол) та їх комбінації [41, 42, 107, 108]. «Золотим стандартом» антисекреторної терапії та обов'язковою складовою практично всіх сучасних схем антихелікобактерної терапії є ІПП: омепразол, пантапразол, лансопразол та ін. [41, 42, 108, 109]. Але тривале застосування призводить до розвитку побічних реакцій: підвищення ламкості кісток [110], м'язових спазмів, нерегулярного серцебиття та розвитку анемій у зв'язку із порушенням абсорбція іонів Ca_{2+} , Mg_{2+} , Fe_{2+} і вітаміну B_{12} відповідно при зниженні кислотності шлунка [111].

Застосування лікарських рослин при лікуванні виразкової хвороби має, в основному, емпіричний характер. Сучасні довідники з фітотерапії пропонують значну кількість рослин з гастропротекторною дією. Фітотерапевтичні препарати позитивно впливають на нервову та ендокринну системи хворого, покращують трофіку слизової оболонки ШКТ, що обумовлює протікання фізіологічно скоригованих процесів травлення.

Фітопрепарати мають ряд переваг перед синтетичними препаратами: вони впливають одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, діють м'яко, добре переносяться хворими, є економічно доступними [155, 169, 184].

У видах роду Полин наявні різні групи БАР, такі як ефірні олії, терпеноїди, флавоноїди, гідроксикоричні, органічні та амінокислоти, дубильні речовини, слиз, вітаміни, мікроелементи та ін., які забезпечують різноспрямовану фармакологічну активність.

Багаторічний досвід застосування в народної медицини та результати експериментальних наукових досліджень показали, що види роду Полин застосовують для лікування різноманітних захворювань як апетитні, жовчогінні, заспокійливі, протизапальні, антимікробні засоби.

Полин гіркий входить до складу настойки гіркої (*Tinctura amara*), шлункових таблеток (*Tabulettae Stomachicae cum extracto Belladonnae*), апетитних та жовчогінних чаїв.

Сполуки фенольного характеру, виділені з рослин роду Полін, виявляють протизапальну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, противиразкову, регенерувальну активності, сприяє покращенню мікроциркуляції.

З метою розширення асортименту лікарських засобів актуальним є отримання екстрактів трави п. гіркого й п. звичайного та розробки на їх основі нових лікарських препаратів різної фармакологічної направленості.

Тому метою нашої роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності застосування нових лікарських засобів на основі екстрактів трави п. звичайного та п. гіркого як гепатопротекторних, жовчогінних, гастропротекторних, протизапальних, антимікробних лікарських засобів, а також лікарських засобів з антидепресивною та протитривожною дією.

Для досягнення поставленої мети даної дисертаційної роботи нами було проведено комплекс фармакологічних досліджень, який включав вирішення наступних завдань – одержання екстрактів з трави п. гіркого та п. звичайного та їх стандартизація, визначення гострої та хронічної токсичності екстрактів, дослідження противиразкової, протизапальної, гепатопротекторної, жовчогінної, антимікробної, антидепресивної та проти тривожної активностей.

Першим кроком роботи було опрацювання технології одержання екстрактів трави п. звичайного та п. гіркого та їх стандартизація. Досліджувані екстракти трави п. гіркого та п. звичайного були отримані методом мацерації у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 10 з використанням екстрагенту – 70 % етанолу та подальшим ліофільним висушуванням. Одержані екстракти стандартизовано за вмістом суми фенольних сполук.

Наступним кроком роботи було проведення фармакологічних досліджень екстрактів трави полину гіркого (ПГ-7) та полину звичайного (ПЗ-7), які склалися з таких етапів:

I етап. Дослідження нешкідливості екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7.

Для встановлення безпечності нових лікарських засобів чи субстанцій обов'язковим є вивчення їх токсичності [228]. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Експериментально вивчено хронічну токсичність екстракту трави п. звичайного та п. гіркого. Встановлено, що введення досліджуваних екстрактів протягом 6 місяців не викликало загибелі тварин, змін показників життєво важливих систем не спостерігали, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

II етап. Дослідження фармакологічної активності екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 включав вивчення гепатопротекторної, жовчогінної, гастропротекторної та протизапальної активностей.

Вивчення гепатопротекторної активності проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Отримані результати свідчать, що екстракти трави п. гіркого та п. звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність. Застосування екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 при експериментальному гепатиті супроводжувалося помітним зниженням активності АЛАТ на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації й відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/хв•мг білка; зниженням рівня показників ТБК-реактантів в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно у

порівнянні з контрольною групою тварин. Зниження активності АЛАТ у сироватці крові та швидкості утворення ТБК-реактантів (у сироватці крові та гомогенаті печінки) свідчить про сповільнення інтенсивності процесів ПОЛ при гострому ураженні печінки після введення тваринам екстрактів полину. Дія екстракту ПГ-7 є дещо вищою за препарат порівняння силімарин, а дія екстракту ПЗ-7 знаходиться на рівні препарату порівняння.

Результати фармакологічного дослідження жовчовидільної функції печінки свідчать, що внутрішньошлункове введення екстракту ПГ-7 викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найсильніший жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту ПГ-7 у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зростало на 64,6 %, що у 1,64 раза вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %.

Оцінюючи приріст середньої швидкості секреції жовчі за весь період спостережень стосовно інтактних щурів досліджувані препарати можуть бути розташовані за зменшенням відсотку приросту таким чином: екстракт п. гіркого у дозі 50 мг/кг (64,6 %) → «Фламін» у дозі 50 мг/кг (45,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 100 мг/кг (35,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 25 мг/кг (27,3 %).

Введення екстрактів ПЗ-7 в дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно сприяли помірному стимулюванню жовчовиділення у піддослідних тварин, але інтенсивність виділення була нижчою за препарат порівняння «Фламін».

Нами встановлено, що введення екстракту ПГ-7 в дозі 25, 50 та 100 мг/кг сприяло підвищенню сумарної концентрації жовчних кислот та супроводжувалося ростом ХХК. При введенні екстракту ПГ-7 у дозі 50 мг/кг, показник ХХК становив $40,95 \pm 0,6$, що достовірно відрізнявся від інтактних щурів, перевершуючи їх показник у 1,7 раза.

Таким чином, проведені дослідження вказують на наявність високого рівня жовчогінної активності, а саме, холеретичних властивостей екстракту

п. гіркою у дозі 50 мг/кг, який перевищує дію препарату порівняння «Фламін», викликає зростання синтезу жовчних кислот та супроводжувалося зростанням холато-холестеролового коефіцієнту.

Фармакотерапія запального процесу залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Нами проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 на трьох моделях запалення, викликаних різними альтернативними чинниками (карагенінового, формалінового чи зимозанового запалення). При карагеніновому набряку на 5 годину експерименту екстракт ПГ-7 зменшував запалення на 32,18 %, а екстракт ПЗ-7 – на 27,76 %. При формаліновому набряку антиексудативна активність екстракту ПГ-7 проявлялася через 5 годин на рівні 38,38 %, а екстракту ПЗ-7 – на рівні 34,74 %. При зимозановому набряку антиексудативна активність екстрактів полинів максимально проявлялася на 3 годину і спадала до 5 години експерименту, що свідчить про раннє пригнічення активності медіаторів запалення.

Отримані результати вказують на те, що екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 проявляють антиоксигеназний механізм дії, інгібують синтез простагландинів та лейкотрієнів в осередку запалення. Високий рівень антиексудативної активності на різних моделях запалення може бути пов'язаний із наявністю в складі екстрактів речовин фенольної природи, а саме флавоноїдів, для яких є характерним антиліпооксигеназна активність. Флавоноїди гальмують процеси ПОЛ, які є однією з патогенетичних ланок запалення, і таким чином пригнічують перетворення арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом та відповідно – утворення лейкотрієнів.

Оскільки, згідно з отриманими експериментальними даними, екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 проявляли виражену протизапальну активність за умови патологій різного генезу, надалі доцільно було провести експериментальне вивчення гастропротекторної активності в дозі 50 мг/кг та вважати цю дозу за умовно-терапевтичною.

У результаті проведених досліджень на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів (спирт етиловий 80 % у дозі 0,6 мл/100 г; преднізолон – 20 мг/кг) встановлено, що екстракт ПЗ-7 у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противиразкову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом ПГ-7 (42,35 %), але вона була дещо нижчою, ніж в препараті порівняння «Альтан» (75,29 %).

Механізм гастропротекторної дії екстракту ПЗ-7, пов'язаний, перш за все, зі спроможністю БАР відновлювати в ушкодженій СОШ рівень білка та ліпідів. Водночас досліджуваним екстрактам притаманні антиоксидантні властивості, що проявляється пригніченням процесів ПОЛ, а з іншого боку – посиленням антиоксидантного захисту, на що вказувало зростання активності СОД до рівня інтактних тварин.

III етап. Дослідження специфічної фармакологічної активності екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 включав вивчення антидепресивної та протитривожної дії та дослідження антимікробної активності.

Дослідження протитривожної дії проводили в тесті «Відкрите поле». Найбільш виражену орієнтовно-дослідницьку активність проявляв екстракт ПЗ-7, який в дозі 25 мг/кг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Дослідження протитривожної та антидепресивної дії екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7 проводили в тестах «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Тест Порсолта», «Чорно-біла камера» в різних дозах: 25 та 50 мг/кг маси тіла. Екстракт ПЗ-7 за своєю активністю переважав над екстрактом ПГ-7. Найбільш ефективним було застосування екстракту ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг, що забезпечувало найбільш виражену протитривожну та антидепресивну активність.

При дослідженні антимікробної активності встановлено, що екстракти трави полину виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів. Протимікробна

активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти, виготовлені на 40 % етанолі, проявили мінімальну активність відносно усіх тест-культур мікроорганізмів. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грампозитивних (стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Таким чином, згідно з метою наших досліджень було проведено різнопланове фармакологічне експериментальне вивчення екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7. Нам вдалося довести й представити наявність противиразкової активності екстракту ПЗ-7 в дозі 50 мг/кг, яка знаходилась на рівні рослинного препарату порівняння «Альтан». Нами встановлена виражена гепатопротекторна активність екстрактів ПЗ-7 та ПГ-7 на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Встановлено, що екстракти пригнічуючи перекисні деструктивні процеси та зменшуючи розвиток синдрому цитолізу і практично не поступаються гепатопротекторній дії препарату порівняння «Силібор». Екстракт ПГ-7 в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини проявляв більш інтенсивну та більш ефективну дію при гострому гепатиті у порівнянні з екстрактом ПЗ-7. Доведена виражена протизапальна активність екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 за умови патологій різного генезу (формалінового, карагенінового та зимозанового набряків). Дія екстрактів була наближена до дії препарату порівняння «Натрію диклофенаку» та перевищувала ефект препарату порівняння рослинного походження «Кверцетину». Доведена жовчогінна активність екстракту ПГ-7, а саме, холеретичних властивостей екстракту ПГ-7 у дозі 50 мг/кг, який перевищує дію препарату порівняння «Фламін», викликає зростання синтезу жовчних кислот та супроводжувалося зростанням холато-холестеролового коефіцієнту. Доведено, що екстракт ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг проявляє найбільш виражену антидепресивну активність та протитривожну дію. Встановлено, що екстракти трави видів роду *Artemisia*

виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів.

На підставі вищевикладеного можемо стверджувати, що проведений комплекс досліджень доводить перспективність впровадження екстрактів трави полину гіркого для комплексної терапії гепатобіліарної системи, а полину звичайного – при лікуванні виразкової хвороби шлунку.

На основі екстракту ПЗ-7 розроблено лікарську форму у формі гранул, які рекомендовано як гастропропекторний та заспокійливий засіб.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено результати експериментальних фармакологічних досліджень екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного як перспективних лікарських засобів з гепатопротекторною, жовчогінною, гастропротекторною, протизапальною та антимікробною активністю. Показано зв'язок між фармакологічною активністю досліджуваних екстрактів та їх хімічним складом.

1. Встановлено оптимальні параметри одержання сухих екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного: екстрагент 70 % етанол, співвідношення сировина : екстрагент – 1:10, час екстракції – 30 хв на водяному нагрівнику при температурі 40 °С, кратність екстракції – 3. Вихід одержаних екстрактів становив 22,45 – 28,58 % в залежності від виду сировини. В отриманих екстрактах встановлено кількісний вміст: суми поліфенолів – 18,17 – 20,32 %, танінів – 12,41 – 14,36 %, флавоноїдів – 5,58 – 6,15 %, гідроксикоричних кислот – 5,34 – 7,36 %, органічних кислот – 2,54 – 3,29 % при використанні різних видів полину. Одержані екстракти стандартизовані згідно з вимогами ДФУ 2.0.

2. Встановлено, що екстракти трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні належать до практично нетоксичних (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

3. При вивченні хронічної токсичності екстрактів полину звичайного та полину гіркого встановлено, що протягом 6 місячного щоденного введення досліджуваних екстрактів загибелі тварин не спостерігалось. При тривалому введенні досліджуваних екстрактів змін показників життєво важливих систем не спостерігалось, що свідчить про відсутність токсичного впливу на організм тварин при тривалому застосуванні.

4. Доведено, що екстракт трави полину звичайного в дозі 50 мг/кг маси тіла тварини проявляв більш інтенсивну та більш ефективну противиразкову дію на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів у порівнянні з екстрактом трави полину гіркого, про що свідчать показники біохімічного, морфологічного та гістологічного вивчення слизової оболонки шлунка. Противиразкова активність при застосуванні екстракту ПЗ-7 становила 67,45 %, екстракту ПГ-7 – 42,35 %, а для препарату порівняння «Альтан» – 75,29 %. Гальмування процесів ПОЛ під впливом екстрактів трави полинів відобразилось достовірним до значень контрольної патології зменшенням МДА (у 2,6 раза для екстракту ПЗ-7 та у 1,7 раза для екстракту ПГ-7), препарату порівняння «Альтан» – у 3,3 раза. Значення СОД збільшилось в 1,3 раза при введенні екстракту ПЗ-7, в 1,1 раза при введенні екстракту ПГ-7 та в 1,4 раза при введенні препарату порівняння «Альтан» в порівнянні з групою контрольної патології.

5. Встановлено, що екстракти ПГ-7 та ПЗ-7 при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виражену гепатопротекторну активність, що приводить до зниження інтенсивності процесу ПОЛ та зменшення токсичної дії тетрахлорметану, доводячи біохімічні показники крові та гомогенату печінки тварин до рівня інтактних.

Під впливом екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 активність АЛАТ зменшувалась на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації та дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/хв•мг білка відповідно. Активність церулоплазміну відповідала рівню інтактних тварин. Застосування екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7 призводило до зниження рівня показників ТБК-реактивних в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно, а при застосуванні препарату порівняння «Силібор» – на 34,2 % та 46,1 % відповідно. Екстракт ПГ-7 в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини

проявляв більш інтенсивну та більш ефективну дію при гострому гепатиті у порівнянні з екстрактом ПЗ-7.

6. На моделях карагенінового, формалінового та зимозанового набряків вивчено протизапальну активність екстрактів полинів. Екстракт ПГ-7 характеризувався дещо вираженішим антиексудативним ефектом у порівнянні з екстрактом ПЗ-7 і його дія була наближена до дії натрію диклофенаку або вищою (зимозановий набряк). Екстракт ПГ-7 на 5 годину експерименту (карагеніновий, формаліновий та зимозановий набряк) зменшував запалення на 32,18 %, 38,38 % та 72,12 % відповідно і його дія була наближена або вища за дію натрію диклофенаку (36,54 %, 41,88 % та 63,36 % відповідно). Екстракт полину звичайного поступався за дією диклофенаку натрію, але його дія прирівнювалась до дії кверцетину. Антиексудативна активність екстракту ПЗ-7 на 5 годину експерименту (карагеніновий, формаліновий та зимозановий набряк) була на рівні 27,76 %, 34,74 % та 55,25 % відповідно, а кверцетину – на рівні 29,81 %, 36,12 % та 58,00 % відповідно.

7. Досліджено дозозалежність жовчогінної активності екстрактів ПГ-7 та ПЗ-7. Внутрішньошлункове введення екстракту ПГ-7 викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найсильніший жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зростало на 64,6 %, що у 1,64 раза вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %. Введення екстракту у дозах 100 мг/кг та 25 мг/кг, призводило до нижчої жовчовидільної дії у порівнянні з «Фламіном». Введення екстракту ПЗ-7 в дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно сприяли помірному стимулюванню жовчовиділення у піддослідних тварин, але інтенсивність виділення була нижчою за препарат порівняння «Фламін». Екстракти полину звичайного не проявляли вираженої жовчогінної активності.

8. Встановлено, що екстракти трави полинів володіють протитривожною та антидепресивною активністю. Екстракт ПЗ-7 за своєю активністю переважав над екстрактом ПГ-7. Найбільш ефективним було застосування екстракту ПЗ-7 в дозі 25 мг/кг.

9. Встановлено, що екстракти трави полинів виявляють протипухлинну активність. Екстракт ПГ-7, який в дозі 100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а ПЗ-7 в дозі 100 мг/кг – 23,5 %.

10. Екстракти трави видів роду *Artemisia* виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори (стафілококів, ентерококів, пропіонібактерій) та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти полину звичайного (виготовлені на 70 % і 90 % етанолі) і полину боже дерево (на 90 % етанолі) проявляють синергізм протимікробної дії з еритроміцином відносно *Staphylococcus aureus* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності.

11. Розроблено лікарську форму з екстрактом трави полину звичайного у формі гранул, визначено їх технологічні характеристики та вміст суми поліфенолів. Екстракт ПЗ-7 проявляє протизапальну та протипухлинну дію, прискорює процеси регенерації СОШ, сприяє загоєнню виразок та ерозій, прискорює епітелізацію тканин. Це дозволяє запропонувати гранули з екстрактом п. звичайного як лікувально-профілактичний засіб при запальних захворюваннях ШКТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Глущенко А. В., Георгіянц В. А., Валігура Ю. Г. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 4. С. 17–23.
2. Межевова Г. Д., Лєнтяєва Л. В. Лікування гострих вірусних гепатитів. *Медицина залізничного транспорту України*. 2003. № 2. С. 37–39.
3. Бойчук О.Г. Стан гепатобіліарної системи і репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. К.: «Поліграф плюс», 2014. С. 341–346.
4. Роль печінки у підтриманні гомеостазу організму людини за фізіологічних та патологічних умов / Б. Г. Макар, Т. В. Процак, Н. І. Гаїна, Т. М. Антоняк. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. № 3. С. 15–17.
5. Трахтенберг І. М., Андрейчин М. А., Копча В. С. Труднощі диференційної діагностики токсичних і вірусних гепатитів (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. НАМН України*. 2011. Т. 17, № 4. С. 368–380.
6. Синопальников А. И., Андреева И. В., Стецюк О. У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*. 2012. № 3. С. 23–30.
7. Чувиров Д. Г., Маркова Т. П. Вирусно-бактериальные инфекции. Профилактика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2015. № 14. С. 40–42.
8. Токсичні гепатити у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями / Крячок І. А., Пастушенко Я. В., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б. *Клиническая онкология*. 2016. № 4 (24). С. 20–25.
9. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Лекарственные поражения печени. НПВПассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014. № 1(99), I/II. С. 80–85.

10. Pandit A., Sachdeva T., Bafna P. Drug – Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012. № 02 (05). P. 233–243.
11. Пацкань Л. О., Кліщ І. М. Вплив парацетамолу на активність процесів ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи щурів на тлі тривалого застосування нітритів. *Медична хімія*. 2012. № 14 (2). С. 87–91.
12. Шеремета Л. М. Гепатотоксичність лікарських засобів при клінічному застосуванні. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2 (38). С. 84–87.
13. Hepatoprotective activity of Bombax ceiba Linn against Isoniazid and Rifampicin – Induced Toxicity in Experimental Rats / V. Ravi, S. S. Patel, N K. Verma et al. *International Journal of Applied Research in Natural Products*. 2010. № 3 (3). P. 19–26.
14. Wang P, Pradhan K, Zhong XB, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharmaceutica Sinica*. B. 2016 Sep;6(5):384-392. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.07.014. PMID: 27709007; PMCID: PMC5045547.
15. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar;3(1):37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001. Epub 2012 Dec 20. PMID: 25755470; PMCID: PMC3940184.
16. Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver Int*. 2007 May;27(4):592. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01498.x. PMID: 17403199.
17. Побічна дія антибіотиків / Р. Ю. Грицко, А. М. Задорожний, Н. М. Прикуда та ін. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 3. С. 86–91.
18. Martí L, Olmo J, Tosca J, Ornia E, Serra M, Rodríguez F, et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2005; 97(4):258–265.

19. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46(11):1323–1330.
20. Reuben A. Hy's Law. *Hepatology*. 2004;39(2):574–578.
21. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 333: 1118–1127.
22. Вдовиченко В. І., Кульчицький В. В. Міжмедикаментозна конкуренція як одна з причин неефективності та побічної дії ліків. *Гепатологія*. 2015. № 2. С. 6–15.
23. Cullen JM. Mechanistic classification of liver injury. *Toxicologic Pathology*. 2005;33(1):6–8.
24. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Seminars in Liver Disease*. 2002;22(2):145–155.
25. Zhang X, Ouyang J, Thung S. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*. 2013; 17(4) : 547–564.
26. Kleiner D, Chalasani N, Lee W, Fontana R, Bonkovsky H, Watkins P, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59:661–670.
27. Singal A., Bataller R., Ahn J. et al. (2018) ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 113(Iss. 2): 175–194, doi: 10.1038/ajg.2017.469.
28. The Korean Association for the Study of the Liver (2018) KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clin. Mol. Hepatol.*, 24(3): 230–277.
29. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of druginduced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774–85.

30. Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice. Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Dominique Larrey; P. 1211–77.

31. Watanabe M., Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res* 2004;30:148–54.

32. Клінічна лабораторна діагностика / за ред. Б. Д. Луцика. К.: Медицина, 2011. С. 133–209.

33. Косарев В. В., Лотков В. С., Бабанов С. А. Фармакотерапия, основанная на доказательствах. *Врач*. 2006. № 4. С. 3–6.

34. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. *Фарматека*. 2007. №13 (147). С. 14–18.

35. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006. Vol. 43, N 1. P. 45–53.

36. Lukas M. Therapy for peptic ulcer disease. *VnitrLek*. 2018;6(64):595-599.

37. Близнюк А. И. Гастродуоденальные язвы (патогенез, клиника, диагностика и лечение). Минск: БГМУ; 2010. 75 с.

38. Underwood F, King J, Coward S, Shah S, Ng S. A36 The global incidence of peptic ulcer disease and its complications at the turn of the 21st century: a systematic review. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018; 1(2) : 61-62.

39. Roberts-Thomson IC. Rise and fall of peptic ulceration: A disease of civilization? *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 7(33) : 1321-1326.

40. Ерозивновиразкові ураження гастродуоденальної локалізації: діагностична тактика і лікувальні підходи / Дорофєєв А. Е., Томаш О. В., Руденко М. М., Сібільов А. В. *Новости медицины и фармации. Темат. номер. «Гастроэнтерология»*. 2013(451). Доступно: http://www.mifua.com/archive/article_print/35579.

41. Tonolini M, Ierardi AM, Bracchi E, Magistrelli P, Vella A. Nonperforated peptic ulcer disease: multi-detector CT findings, complications, and differential diagnosis. *Insights Imaging*. 2017; 8(5) : 455-469.
42. Харченко Н. В., Степанов Ю. М. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностические и лечебные алгоритмы. *Здоров'я України*. Темат. номер. Квіт. 2010:1-16.
43. Наказ МОЗ України від 03.09.2014 р. № 613 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих». *Ліки України*. 2015 ; 3(189) : 4–15.
44. Admission rates for peptic ulcer in the trend region, UK, 1972—2000, changing pattern, a changing disease? / K. D. Bardhan et al. *Dig Liver Dis*. 2004. Vol. 36, № 9. P. 577–588.
45. Ahmed H. H, Mudawi H. M, Fedail S. S. Gastro-esophageal reflux. disease in Sudan : A clinical endoscopic and histopathological study. *Trop Gastroenterol*. 2004. Vol. 25. P. 8.
46. Дудченко МА, Третяк НГ, Дудченко МА. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в практике семейного врача. *Семейная медицина. Гастроэнтерология*. 2016; 5(67) : 106–110.
47. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res*. 2017; 4(15) : 446–455.
48. Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 18(97) : 665.
49. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. James K Y Hooi, Wan Ying Lai, Wee Khoon Ng et al. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420–429.
50. Malfertheiner P., Chan F.K, McColl E.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009; 374 : 1449–1461.

51. Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*. 2018 Aug 27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30151653> DOI: 10.1007/s10388-018-0637-5.

52. Wu KL, Liou SH, Lay CS. Drug-induced gastropathy in elderly Taiwanese. *Hepatogastroenterology*. 2000;32(47) : 596-600.

53. Колотилова М. Л., Иванов Л. Н. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни. Вестник российской медицинской академии наук. 2014;69(7/8):10-16.

54. Исламова Е. А., Громов М. С. Изменение вазорегулирующей функции эндотелия при язвенной болезни. *Военно-медицинский журнал*. 2010. № 2. С. 63–65.

55. Ben Slama S., Ben Ghachem D., Dhaoui A., Jomni M.T., Dougui M.H., Bellil K. (2016). *Helicobacter pylori* gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *Pan Afr. Med. J.*, 4, 23-28. doi: 10.11604/pamj.2016.23.28.8839.

56. Щукина Н. Н., Гладченко О. М., Малоштан Л. Н. Исследование противоязвенной активности сухого экстракта капусты брокколи на модели хронической ацетатной язвы желудка у крыс. *Sciences of Europe*. Praha, Czech Republic. 2017. Vol. 2, № 19 (19). P. 66–69.

57. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population : A Kalixanda study report / J. Ronkainen et al. *Scand. J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 40. P. 85.

58. Крылов Н. Н. Проблемы, которые не могут не волновать : утопии и реалии современного учения о язвенной болезни. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2007. № 1. С. 25–30.

59. Защитные свойства слизистой оболочки желудка в острый и хронический периоды язвообразования / Е. А. Дубцова и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002. №1. С. 173.

60. El-Serag H. B. Time trends of gastroesophageal reflux disease : A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 17–26.
61. Schubert M. L. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008. Vol. 24, № 6. P. 659–664.
62. Маев И. В. Факторы риска развития и лечение труднорубцующихся язв желудка и 12–перстной кишки. *Фарматека*. 2010. № 15. С. 39–43.
63. D'Elia M. M., Andersen L. P. Helicobacter pylori inflammation, immunity, and vaccines. *Helicobacter*. 2007. Vol. 2, Suppl. 1. P. 15–19.
64. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / Мостовий Ю.М. та співавт. Вінниця : ДП ДКФ. Т. 17. 689 с.
65. Thong–Ngam D., Chatsuwan T. Antibacterial activity of Aloe vera, curcumin, garlic and plaunotol against Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2006. Vol. 11, s.2. P.44.
66. Вавилов А. М., Белобородова Э. И. Рецидивирующие гастродуоденальные язвы у пациентов разного возраста. Томск : Печатная мануфактура, 2006. 198 с.
67. Laine. Peptic ulcer disease : where are we and where do we go from here? In : AGA Postgraduate Course Syllabus, San–Francisco, 2002. P.21–26.
68. Хомерики Н. М., Хомерики С. Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции. *Consiliummedicum*. 2005. Т. 7, № 2. С. 22–25.
69. Бельмер С. В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний. *Доктор.Ру*. 2004. № 6. С. 6–9.
70. Козин В. А. Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики эрозивных состояний гастродуоденальной зоны. *Научные труды монгольских и русских хирургов* : сб. науч. работ. Улан-Удэ, 2006. С. 57–62.

71. Delchier J. C. Gastrointestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection in adults : from gastritis to gastric cancer. *Presse Med.* 2008. Vol. 37, № 3. P. 519–524.

72. Блюдникова В. С. Эрозии желудка и язвенная болезнь : клинические, биохимические, морфологические и иммуногистохимические аспекты возникновения и прогрессирования. М. : Наука, 2005. 128 с

73. Лапина Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии. *Русский медицинский журнал.* 2005. № 1. С. 23–27.

74. Барановский А. Ю., Назаренко И. И. Неблагоприятные варианты течения язвенной болезни : учеб.-метод. пособие. СПб. : Диалект, 2006. 144 с.

75. Авдеев В.Г. Современная терапия язвенной болезни. *Медицинский совет.* 2010. № 5–6. С. 108–111.

76. A prospective analysis of 3235 esophagogastroduodenoscopies performed by surgeons / W. P. Reed et al. *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18, № 1. P. 11–21.

77. Gunnar Samuelsson, Lars Bohlin, editors. *Drugs of Natural Origin: A Treatise of Pharmacognosy. 7 th ed. Swedish Pharmaceutical Press; 2017. 808 p.*

78. John Buckingham, Caroline M Cooper, Rupert Purchase. *Natural Products Desk Reference. CRCPress; 2015. 235 p.*

79. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2010; 3: 91–100.

80. Тлустова Т. Фитотерапия в лечении заболеваний желудочнокишечного тракта. *Новости медицины и фармации. Темат. номер. «Гастроэнтерология».* 2012(407). Режим доступа: <http://www.mifua.com/archive/article/28281>

81. Головкин Д. Н, Шарова О. В, Куркина А. В. Концепции фитотерапии в практике врача-педиатра. *Современные проблемы науки и*

образования. 2017;5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27083>

82. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман та ін. *Здоров'я України*. 2013. №1. С. 28–29.

83. Литвинова Е. В. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении заболеваний печени. *Фітотерапія. Часопис*. 2007. № 3. С. 75–80.

84. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова. *Фарматека*. 2012. № 2. С. 24–31.

85. Опарин А. Г., Лаврова Н. В, Благовещенская А. В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2016. № 1. С. 75–81.

86. Metabolic effects of silibinin in the rat liver / C. D. Colturato, R. P. Constantin, A. S. Maeda et al. *Chemico–Biological Interactions*. 2012. № 195. P. 119–132.

87. Milk Thistle: New Perspectives for an old remedy / Ch. Kazazis, E. Geladari, K. Trigkids, N. G. Wallianou. *Current topics in nutraceutical Research*. 2016. № 14 (2). P. 103–108.

88. Polyak SJ., Ferenci P., Pawlotsky JM. Hepatoprotective and Antiviral Functions of Silymarin Components in HCV Infection. *Hepatology*. 2013. № 57 (3). P. 1262–1271.

89. Recent Advances in Plant Hepatoprotectives: A Chemical and Biological Profile of some Important Leads / A. S. Negi, J. K. Kumar, S. K. Sbanker et al. *Medicinal Research Reviews*. 2008. № 8(5). P. 746–772.

90. Степанов Ю. М., Залевский В. И. «Легалон» в терапии хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2007. № 6. С. 14–21.

91. Белік Г. В. Вивчення кардіопротекторних властивостей іпосомальної форми кверцетину на моделі адреналінового мікронекрозу.

Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків, 2005. С. 478.

92. Белік Г. В. Досвід використання кверцетину в кардіології. *Клінічна фармація*. 2005. Т. 9, № 1. С. 4–7.

93. Белік Г. В. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях : автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05/ НФаУ. Х. , 2006. 20 с.

94. Попович В. П. Фармацевтична опіка при використанні поліекстракту з плодів горобини звичайної. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 4 (73). С. 71–73.

95. Попович В. П., Громовик Б. П., Сятиня В. А. Гепатопротекторний потенціал рослин. К. : Інтерсервіс, 2012. 188 с.

96. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: порівняльна характеристика. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 734—738.

97. Растительные масла. Состав и перспективы использования масла семян тыквы Cucurbita perо в терапии (обзор) / Р. А. Пегова, О. А. Воробьева, О. В. Кольчик та ін. *Медицинский альманах*. 2014. № 2 (32). С. 127—134.

98. Беленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Гунський Ю. І. Антиоксидантна система захисту організму (огляд). *Современные проблемы токсикологии*. 2002. № 3. С. 24—29.

99. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. Cronin et al. *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2007. № 39. P. 44—84.

100. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health / V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra. *Pharmacognosy Reviews*. 2010. № 4 (8). P. 118–126.

101. Robak J., Gryglewski R. J. Bioactivity of flavonoids. *Pol. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 48, № 6. P. 555–564.
102. Козачок М. М., Осьодло Г. В., Куц Т.В. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 4. С. 95–101.
103. Скрипник И. Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4. С. 22–31.
104. Щербинина М. Б. Возможности применения «Эссливер Форте» при лечении заболеваний печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4. С. 59–65.
105. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori*. Маастрихт IV (Флоренция). *Best Clinical Practice*. 2012;2:4-23.
106. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40-54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54>
107. Камышникова Л.А., Власюк А.Ю., Власюк В.Ю. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных. Научный результат. *Сер. Медицина и фармация*. 2014;1:31-36.
108. Лапина Т.Л. Макролидный антибиотик кларитромицин в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Русский мед. журн.* 2009; 2 : 39-42.

109. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]
Доступно: <http://www.drlz.com.ua/>
110. Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1005-1014.
111. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, Lorenzon G, Della Coletta M, Ghisa M, Coppo C, Marinelli C, Savarino V. A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Aug;17(8):785-794. doi: 10.1080/14740338.2018.1497155. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30035645.
112. Megh R. Goyal, Ademola O. Ayeleso. Bioactive Compounds of Medicinal Plants: Properties and Potential for Human Health. Apple Academic Press; 2018. 344 p.
113. Lynnette R. Ferguson. Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition. *CRC Press*; 2013. 451 p.
114. James A. Duke. CRC Handbook of Nuts. *CRC Press*; 2017. 361 p.
115. Parimelazhagan Thangaraj. Medicinal Plants: Promising Future for Health and New Drugs. *CRC Press*; 2018. 382 p.
116. Azab A, Nassar A, Azab AN. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. *Molecules.* 2016;10(21):1321.
117. Recio MC, Andujar I, Rios JL. Anti-inflammatory agents from plants: progress and potential. *Curr Med Chem.* 2012;19(14):2088-103. doi: 10.2174/092986712800229069. PMID: 22414101.
118. Dar KB, Bhat AH, Amin S, Masood A, Zargar MA, Ganie S. Inflammation: A Multidimensional Insight on Natural Anti-Inflammatory Therapeutic Compounds. *Curr Med Chem.* 2016;23(33):3775-3800.
119. Akinbo F, Eze G. Combined Effects of Medicinal Plants on Induced Upper Gastrointestinal Tract Injury in Wistar Rats. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(6): 573-580.

120. Adjet AA, Kouame D, Fokou G. Phytotherapy against buruli ulcer in the Health District of Yamoussoukro (Cote d'Ivoire): Identification, description, and symbolic functions of the plants and recipes used. *Med Sante Trop.* 2016;26(4): 408-413.
121. Paguigan ND, Castillo DH, Chichioco-Hernandez CL. Antiulcer activity of leguminosae plants. *Arq Gastroenterol.* 2014;1(1):64-67.
122. Scoparo CT, Souza LM, Dartora N, Sassaki GL, Santana-Filho AP, Werner MF, et al. Chemical characterization of heteropolysaccharides from green and black teas (*Camellia sinensis*) and their anti-ulcer effect. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:772-781.
123. Ali M, Latif A, Zaman K, Arfan M, Maitland D, Ahmad H, et al. Antiulcer xanthones from the roots of *Hypericum oblongifolium* Wall. *Fitoterapia.* 2014;95:258-265.
124. Залигіна Є.В. Актуальність розробки вітчизняних фітопрепаратів з горіха волоського. *Фітотерапія.* 2016; 2 : 29-31.
125. Вивчення противиразкової дії сухого екстракту з надземної частини капусти броколі / Щукіна Н.М., Гладченко О.М., Малоштан Л.М., Владимірова І.М. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. Харків, 15–17 верес. 2010 р. Харків, 2010. Т. 2. С. 152.
126. Sándor Z, Mottaghipisheh J, Veres K, Hohmann J, Bencsik T, Horváth A, et al. Evidence Supports Tradition: The in Vitro Effects of Roman Chamomile on Smooth Muscles. *Front Pharmacol.* 2018; 9 : 323.
127. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+)-channels activation. *BMC Complement Altern Med.* 2015; 15: 75.

128. Kumar D, Ganguly K, Hegde HV, Patil PA, Kholkute SD. Spasmolytic effect of traditional herbal formulation on guinea pig ileum. *J Ayurveda Integr Med.* 2015;6(3):194-197.
129. Vissiennon C, Goos KH, Arnhold J, Nieber K. Mechanisms on spasmolytic and anti-inflammatory effects of a herbal medicinal product consisting of myrrh, chamomile flower, and coffee charcoal. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(7/8):169-176.
130. Jabeen Q, Bashir S, Lyoussi B, Gilani AH. Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(1):123-130
131. Shah AJ, Bhulani NN, Khan SH, Ur Rehman N, Gilani AH. Calcium channel blocking activity of *Mentha longifolia* L. explains its medicinal use in diarrhoea and gut spasm. *Phytother Res.* 2010;24(9):1392-1397.
132. Ohtsu N, Kohari Y, Gotoh M, Yamada R, Nagata Y, Murata M. Utilization of the Japanese Peppermint Herbal Water Byproduct of Steam Distillation as an Antimicrobial Agent. *J Oleo Sci.* 2018;67(10):1227-1233.
133. Raghavan R, Devi MP, Varghese M, Joseph A, Madhavan SS, Sreedevi PV. Effectiveness of *Mentha piperita* Leaf Extracts against Oral Pathogens: An in vitro Study. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(9):1042-1046.
134. Rosato A, Carocci A, Catalano A, Clodoveo ML, Franchini C, Corbo F, et al. Elucidation of the synergistic action of *Mentha Piperita* essential oil with common antimicrobials. *PLoS One.* 2018;13(8):1-13.
135. Mathai K. Antimicrobial Effect of Ginger, Garlic, Honey, and Lemon Extracts on *Streptococcus mutans*. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(11):1004-1008.
136. Reiter J. Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor. *Molecules.* 2017;22(10):1711.

137. Farooqui A. Synergistic antimicrobial activity of *Camellia sinensis* and *Juglans regia* against multidrug-resistant bacteria. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118431
138. Wianowska D. Comparison of antifungal activity of extracts from different *Juglans regia* cultivars and juglone. *MicrobPathog*. 2016;100:263-267.
139. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*. 2013; 14: 162-175.
140. Qadir MI. *Hippophae rhamnoides* L against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Pak J Pharm Sci*. 2016;29(5):1711-1713.
141. Yue XF. Phytochemical composition and antibacterial activity of the essential oils from different parts of sea buckthorn. *J Food Drug Anal*. 2017;25(2):327-332.
142. Manan M. Report: Antimicrobial activity of *Kalanchoe laciniata*. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29(4):1321-1324.
143. Xu DP, Li Y, Meng X, Zhou T, Zhou Y. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):96.
144. Terao J. Factors modulating bioavailability of quercetin-related flavonoids and the consequences of their vascular function. *Biochem Pharmacol*. 2017;139:15-23.
145. Cipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(3):270-276.
146. Zhao MH, Jiang ZT, Liu T, Li R. Flavonoids in *Juglans regia* L. leaves and evaluation of in vitro antioxidant activity via intracellular and chemical methods. *Scientific World Journal*. 2014;18:38-78.
147. Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F, Manayi A, Sureda A. Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(28):5097-5115.

148. Bubols GB, ViannaDda R, Medina-Remon A, von Poser G, LamuelaRaventos RM, Eifler-Lima VL, et al. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini Rev Med Chem*. 2013;28:318-334.

149. Magne N de CB, Zingue S, Winter E, Creczynski-Pasa TB, Michel T. Flavonoids, Breast Cancer Chemopreventive and/or Chemotherapeutic Agents. *Curr Med Chem*. 2015;22(30):3434-3446.

150. Bang S, Li W, Ha TKQ, Lee C, Oh WK. Anti-influenza effect of the major flavonoids from *Salvia plebeia* R. Br. via inhibition of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Nat Prod Res*. 2018; 32(10): 1224-1228.

151. Gacche RN, Meshram RJ, Shegokar HD, Gond DS, Kamble SS. Flavonoids as a scaffold for development of novel anti-angiogenic agents: An experimental and computational enquiry. *Arch BiochemBiophys*. 2015;23:35-48.

152. Moon SH, Lee JH, Kim KT, Park YS, Nah SY. Antimicrobial effect of 7-O-butylnaringenin, a novel flavonoid, and various 178 natural flavonoids against *Helicobacter pylori* strains. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5459-5469.

153. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae) / под ред. П. Д. Соколова. СПб : Наука, 1993. 352 с.

154. Виявлення перспективних видів серед роду *Artemisia* L. на основі хемотаксономічного аналізу / Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Грицик Р. А., Очкур О. В. // *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.). – Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 36 – 38.

155. Очкур О. В. Фармакогностичне дослідження видів роду *Artemisia* L. флори України : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02 / НФаУ. Х., 2014. 25 с.

156. Люй Годун. Фармакогностическое изучение отдельных представителей рода *Artemisia* L. : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец.

14.04.02 / ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. М., 2011. 24 с.

157. Javed Ahamad, Showkat R. Mir, Saima Amin: A Pharmacognostic Review on *Artemisia absinthium*. *International Research Journal of Pharmacy*. 2019. № 10 (1). P. 24 – 31.

158. Беленовская Л. М. Сесквитерпеновые лактоны некоторых видов рода *Artemisia* L. Растит. ресурсы. 2000. Т. 36, Вып. 1. С. 43 – 45.

159. Органические кислоты экстрактов травы полыни песчаной (*Artemisia arenaria* DC.) / А. В. Очкур, А. Н. Чуксина, А. М. Ковальова, Я. С. Колесник. *Gisap. Medical science, pharmacology*. 2014. №3. С. 50 – 52.

160. Очкур А. В., Ковалева А. М. Жирные кислоты травы *Artemisia vulgaris* L. и *Artemisia austriaca* Jacq. *Химия и технология растительных веществ* : тез. докл. VIII Всеросс. науч. конф. Сыктывкар – Калининград, 2013. С. 172.

161. The chemistry and pharmacology of alkaloids and allied nitrogen compounds from *Artemisia* species: A review / Mamoon Ur Rashid, Muhammad Alamzeb, Saqib Ali, Zahoor Ullah, Zafar Ali Shah, Ishrat Naz, Muhammad Rafiullah Khan // *Phytotherapy Research*. 2019. P. 1 – 24. doi: 10.1002/ptr.6466 (Article in Phytotherapy Research August 2019)

162. Sesquiterpene lactones and new diterpenoid alkaloids from *Artemisia korshinskyi* / I. D. Sham'yanov, B. Tashkhodzhaev, R. F. Mukhamatkhanova, M. N. Sultankhodzhaev, M. G. Levkovich, N. D. Abdullaev, M. Yu. Antipin // *Chemistry of Natural Compounds*. 2012. Vol. 48, P. 616 – 621.

163. Порівняльне дослідження елементного складу деяких представників роду полин / О. В. Очкур, А. О. Вальдовський, А. М. Ковальова та ін. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тез. доп. Міжвузівської студентської наук.-практ. конф. Х. : НФаУ, 2010. С. 85.

164. Компонентний склад ефірних олій *Artemisia absinthium* L. та *Artemisia vulgaris* L. / О. В. Очкур, О. А. Першко, О. І. Шестак та ін. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тез. доп. міжвузівської студентської наук.-практ. конф. Х. : НФаУ, 2010. С. 87.

165. Kamel Msaada, Nidhal Salem, Olfa Bachrouch, Slim Bousselmi, Sonia Tammar, Abdulkhaleg Alfaify, Khaldoun Al Sane, Wided Ben Ammar, Sana Azeiz, Adel Haj Brahim, Majdi Hammami, Sawsen Selmi, Ferid Limam, Brahim Marzouk, "Chemical Composition and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) Essential Oils and Phenolics", *Journal of Chemistry*, vol. 2015, Article ID 804658, 12 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/804658>

166. Выделение и идентификация летучих органических соединений, выделяемых растениями рода *Artemisia* L. / А. З. Халилова, Э. Р. Шакуров, И. Ф. Нуриев и др. *Химия и технология растительных веществ* : материалы II Всеросс. конф., 24 - 27 июня 2002 г. Казань, 2002. С. 55–56.

167. Особливості складу ефірних олій деяких видів полину флори України. Повідомлення 1. Монотерпеноїди ефірних олій полину гіркого та полину звичайного / Т. І. Ісакова, А. М. Ковальова, О. В. Очкур та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 62–68.

168. Особливості складу ефірних олій деяких видів полину флори України. Повідомлення 2. Сесквітерпеноїди та ароматичні сполуки ефірних олій полину гіркого та полину звичайного / Т. І. Ісакова, А. М. Ковальова, О. В. Очкур та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 54–60.

169. Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник / під ред. А. М. Гродзінського. К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. С. 365 – 366, 430 – 432.

170. Ходаков Г. В., Котиков И. В., Панковецкий В. Н. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia abrotanum* и *A. dracunculus*. *Химия природных соединений*. 2009. № 6. С. 755 – 758.

171. Ковальова А. М., Очкур О. В., Вальдовський А. О. Порівняльне хромато-мас-спектрометричне дослідження терпеноїдних сполук ефірних олій полину звичайного та полину гіркого. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. Вип. 18, кн. 3. 2009. С. 444 – 448.

172. Гречана О. В. Фармакогностичне дослідження азуленвміщуючих рослин роду *Artemisia* L. флори України з метою одержання лікарських засобів протизапальної дії : автореф. дис....канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 / НФаУ. Х., 2008. 17 с.

173. Фармакогностическое изучение эфиромасличных видов рода *Artemisia* L. Флоры юго-востока Украины / Е. В. Гречаная, А. М. Мазулин, О. Н. Денисенко, Б. П. Зоря. *Актуальні питання фармац. та мед. наук та практики* : зб. наук. праць. Запоріжжя, 2003. Вип. Х. С. 27 – 28.

174. Хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільних сполук екстрактів полину звичайного / А. М. Ковальова, О. В. Очкур, Я. С. Колісник та ін. *Укр. мед. альм.* 2012. Т. 15, № 5 (дод.). С. 126 – 128.

175. Очкур А. В., Ковалева А. М. Получение и изучение биологически активных веществ экстрактов травы видов рода полынь. *Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения* : материалы науч.-практ. конф., 27 мая – 1 июня 2013 г. Новый Свет, 2013. С. 55 – 56.

176. Пат. на корисну модель 104173 Україна, МПК А61К 36/282, А61Р 31/00. Спосіб одержання засобу з антимікробною активністю з рослинної сировини / О. В. Очкур, Н. В. Кашпур, А. М. Ковальова та ін.; заявник та патентоутримувач Національний фармацевтичний університет. № а 2011 12754; заявл. 31.10.11; опубл. 10.01.14, Бюл. № 1.

177. Фітохімічне вивчення ефірної олії полину гіркого / О. В. Гречана, О. В. Мазулін, С. В. Сур та ін. *Фармац. журн.* 2006. № 2. С. 82 – 86.

178. Farukh S. Sharopov, Vasila A. Sulaimonova, William N. Setzer Composition of the Essential oil of the *Artemisia absinthium* from Tajikistan. *Rec. Nat. Prod.* 2011. № 6 (2). P. 128 – 134.

179. Высокоэффективная жидкосная хроматография в анализе экстрактов *Artemisia dracunculus* / Л. А. Онучак, В. А. Куркин, Р. А. Минахметов, А. В. Куркин. *Химия природных соединений*. 2000. № 2. С. 115 – 117.

180. Aglarova, A. M., Zilfikarov, I. N., & Severtseva, O. V. Biological characteristics and useful properties of taragon (*Artemisia dracunculus* L.). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2008. № 42(2). P. 81 – 86. doi: 10.1007/s11094/008/0064/3

181. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Огренич Н.А., Султанбеков Б.А. Фитотерапия семейного врача. М., 2014. 469 с.

182. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. Доп. 1. С. 214 – 216.

183. British Pharmacopoeia. London : Stationery Office Books HMSO, 2001. Vol. 1. 1389 p.

184. Бобкова І.А., Бур'янова В.В. Фармакогнозія. К. : Медицина. 2017. 326 с.

185. Біологічно активні речовини ліпофільних фракцій з трави видів родів *Artemisia* L., *Potentilla* L., *Melilotus* L. і дослідження їх протимікробної активності / А. М. Ковальова, Т. В. Ільїна, Н. В. Кашпур та ін. *Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения* : науч.-практ. конф., 23 - 28 мая 2011 г. Новый Свет, 2011. С. 263 – 264.

186. Визначення антибактеріальної дії активних речовин роду *Artemisia* / Н. В. Кашпур, А. Ю. Волянський, Т. П. Осолодченко та ін. *Теоретична і експериментальна медицина*. 2010. № 4. С. 41 – 44.

187. Вплив ліпофільних фракцій видів роду *Artemisia* L. на адгезивні властивості мікроорганізмів / О. В. Очкур, Н. В. Кашпур, А. М. Ковальова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. XXIV, № 2. С. 33 – 36.

188. Вплив ліпофільних фракцій деяких видів роду *Artemisia* L. на протилізоцимні властивості мікроорганізмів / О. В. Очкур, Н. В. Кашпур, А. М. Ковальова та ін. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15. № 3. С. 44 – 47.

189. The effect of hydro-alcoholic extract of *Artemisia absinthium* on appetite in male rats / S. B. Taraghdari, M. Mazidi, M. Kamgar et al. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 78 – 83.

190. Medicinal importance of *Artemisia absinthium* Linn (Afsanteen) in Unani Medicine: A revive / A. Wasim, H. Azhar, A. Ansani, T. Tahera. *Hippocratic Journal of Unani Medicine*. 2010. Vol. 5. № 4. P. 117 – 125.

191. Humara Wani, Shakeel A. Shah, Javid A. Banday. Chemical composition and antioxidant activity of the leaf essential oil of *Artemisia absinthium* growing wild in Kashmir. *The journal of phytopharmacology*. 2014. № 3(2). P. 90 – 94.

192. Bhakuni, R. S., Jain, D. C., Sharm a, R. P., & Kumar , S. Secondary metabolites of *Artemisi a annua* and their biological activity. *Current Science*. 2001. № 10. P. 35 – 48.

192. Haniya, A. M. K., & Padma, P. R. Antioxidant potential of *Artemisia vulgaris* L. leaves. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. № 3. P. 654 – 660.

194. Derwich E., Benziane Z., Boukir A. Chemical compositions and insecticidal activity of essential oils of three plants *Artemisia* sp: *Artemisia herba-*

alba, *Artemisia absinthium* and, *Artemisia Pontica* (Morocco). *Elect. J. Environ. Agric. Food Chem.* 2009. № 8. P. 1202 – 1211.

195. Дослідження хлороформного екстракту з трави *Artemisia austriaca* Jacq. / О. В. Очкур, А. О. Мороз, А. П. Осьмачко та ін. *Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі* : зб. тез доповідей II Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів. Луганськ, 2012. С. 100.

196. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* Species / J. F. Hofling, P. C. Anibal, G. A. Obando-Pereda et al. *Braz. J. Biol.* 2010. Vol. 70. № 4. P. 1065 – 1068.

197. Ahameethunisa A. R., Hopper W. Antibacterial activity of *Artemisia nilagirica* leaf extracts against clinical and phytopathogenic bacteria / *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010. № 10. P. 6.

198. Antimicrobial and antioxidant properties of *Artemisia* L. species from western Anatolia / S. Baykan Erel, G. Reznicek, S. G. Senol et al. *Turk. J. Biol.* 2012. № 36. P. 75 – 84.

199. Antibacterial Effects of *Artemisia dracunculus* Essential Oil on Multidrug Resistant Isolates of *Acinetobacter baumannii* / N. H. Jazani, M. Zartoshti, H. Babazadeh et al. *Bacteriology J.* 2011. № 1. P. 31 - 36.

200. The *Artemisia* L. genus: A review of bioactive essential oils / M.J. Abad, L.M. Bedoya, L. Apaza, P. Bermejo. *Molecules*. 2012, Vol. 17 (3), P. 2542 – 2566. doi: 10.3390/molecules17032542.

201. Al'Snafi, A. E. The pharmacological importance of *Artemisia campestris* – A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. 5 (2), 88 – 92.

202. Inhibitory effects of metabolites isolated from *Artemisia dracunculus* L. against the human carbonic anhydrase I (hCA I) and II (hCA II). / Aydın, T., Yurtvermez, B., Şentürk, M., Kazaz, C., & Çakır, A. // *Records of Natural Products*. 2019. 13(3), 216 – 225.

203. Кашпур Н. В. Протимікробна активність і біологічна дія субстанцій рослинного походження представників родів *Galium* L. та *Artemisia* L.: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Х., 2013. 25 с.

204. Антибактеріальна активність ліпофільних екстрактів трави *Artemisia abrotanum* L. / А. М. Ковальова, О. В. Очкур, Я. С. Колеснік та ін. *Проблемы и пути развития современного здравоохранения* : Сб. материалов XVI Междунар. науч.-практ. конф. Одесса, Лондон, 2011. С. 137 – 139.

205. Антикандидозна активність ліпофільних витягів з трави видів роду полин / О. В. Очкур, Н. В. Кашпур, А. Ю. Волянський та ін. IV Національний з'їзд фармакологів України, 15 - 17 вересн. 2010 р. : тез. доп. Х., 2010. С. 233–234.

206. Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia* essential oils / D. Lopes-Lutz, D.S. Alviano, C.S. Alviano, P.P. Kolodziejczyk. *Phytochemistry*. 2008. Vol. 69(8). P. 1732–1738. doi: 10.1016/j.phytochem.2008.02.014.

207. Очкур О. В. Антистафілококова активність екстрактів з трави полину звичайного. *XV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених*. Тернопіль, 2011. С. 357.

208. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial // W.E. Ho, H.Y. Peh, T.K. Chan, W.S. Wong. *Pharmacol Ther.* 2014. Vol. 142 (1). P. 126 – 139. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.001.

209. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures / K.C. Liu, S.L. Yang, M.F. Roberts et al. *Plant Cell Rep.* 1992. Vol. 12 (11). P. 637–640. doi: 10.1007/BF00236389.

210. Artemisinin. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. Lai H, Singh NP, Sasaki T. 2013 *University of Washington: Invest New Drugs* 31 : 230 – 246.

211. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: in vitro and in vivo activity, chemosensitization, and mechanisms of

action (АНГЛ.) / Hou J., Wang D., Zhang R., Wang H. *Clin Cancer Res : journal*. 2008. Vol. 14, № 7. P. 5519–5530. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0197.– PMID 18765544.

212. The redox antimalarial dihydroartemisinin targets human metastatic melanoma cells but not primary melanocytes with induction of NOXA-dependent apoptosis / Cabello C.M., Lamore S.D., Bair WB 3rd, Qiao S., Azimian S., Lesson J.L., Wondrak G.T. *Invest. New Drugs : journal*. 2011. Vol. 30, № 4. P. 1289 – 1301. doi:10.1007/s10637-011-9676-7. – PMID 21547369

213. Xiao SH. Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins // *Acta Trop. : journal*. 2005. Vol. 96, № 2–3. P. 153–167. doi:10.1016/j.actatropica.2005.07.010. – PMID 16112072

214. Keiser J., Utzinger J. Artemisinins and synthetic trioxolanes in the treatment of helminth infections (АНГЛ.) // *Current Opinion in Infectious Diseases : journal*. – Lippincott Williams & Wilkins . 2007. Vol. 20, №. 6. P. 605 – 612. doi:10.1097/QCO.0b013e3282f19ec4. – PMID 17975411.

215. Oral artemether for prevention of *Schistosoma mansoni* infection: randomised controlled trial / Utzinger J., N'Goran E.K., N'Dri A., Lengeler C., Xiao S., Tanner M. *The Lancet : journal*. Elsevier, 2000. Vol. 355, № 9212. P. 1320 – 1325. doi:10.1016/S0140-6736(00)02114-0. – PMID 10776745.

216. A double-blind field trial on the effects of artemether on *Schistosoma japonicum* infection in a highly endemic focus in southern China. / Li Y.S., Chen H.G., He H.B., Hou X.Y., Ellis M., McManus DP. *Acta Trop. : journal*. 2005. Vol. 96, № 23. P. 184 – 190. doi:10.1016/j.actatropica.2005.07.013. – PMID 16112071

217. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М. : Медицина. 1987. 368 с.

218. Марченко М. В. Вивчення токсикологічних властивостей гранул суміші діакамф: глісульфазід / М. В. Марченко, А. Л. Загайко, Т. В. Крутських // *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 5–6 (22–23). С. 84–86.

219. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М. : МЕДпресс-информ, 2009.— 920 с.

220. Коробейникова Е.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции з тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989. № 7. С. 8 – 10.

221. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. *Лабораторное дело*. 1973. № 10. С. 591 – 592.

222. Чевари С., Андял Т., Штрегнер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. *Лабораторное дело*. 1991. № 10. С. 9 – 13.

223. Пат. на корисну модель 49876 Україна, МПК А61Р 31/00, А61К 35/14. Спосіб профілактики загострення пептичної виразки дванадцятипалої кишки із супутньою гіпертонічною хворобою / Бурмак Ю. Г., Білокобильська Д.В.; № u 200913124; заяв. 16.12.2009; опубл. 11.05.2010, Бюл. № 9.

224. Ганиткевич Я. В., Карбач Я. И. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы. К. : Высшая Школа, 1985. 136 с.

225. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств. К. 1994. 46 с.

226. Добреля Н.В., Стрелков Є.В., Бухтіарова Т.А. Розвиток європейського законодавства в сфері використання тварин у наукових

експериментах. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2. С. 88 – 91.

227. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1991; 1 : 145 – 146.

228. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. К. : Авіцена. 2001. 528 с.

229. Остапець М. О. Вивчення гострої токсичності та ефективної дози сухого екстракту з трави герані болотної / М. О. Остапець, В. А. Волковой, Г. П. Фоміна // *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 1 (51). С. 113–116.

230. Kumar L. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity a rat model / L. Kumal, J. Kalita, U. Misra // *J. of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015. № 29. P. 269–274.

231. Chanda S. Acute oral toxicity of Polyalthia longifoliavar. Pendula leaf extract in Wistar albino rats. / S. Chanda, R. Dave, M. Kaneria, V. Sukla // *Pharm. Biol.* 2012; 50 : 1408 – 1415.

232. Chronic toxicity of silver nanoparticles to Daphna magna underdifferent feeding conditions / A. Mackevica, L. Skjoloding, A. Gergs [et al.] // *Aquatic Toxicology*. 2015. V. 161. P. 10–16.

233. Tomohiro Ito. Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests / Ito Tomohiro, Ono Tomoko. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014. V. 68 (2). P. 240–249.

234. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats / Y. Guiping, D. Shujun, Y. Zhongqiong [et al.]. *Food and Chemical Toxicology*. 2014. V. 65. P. 260–268.

235. Нестероидные противовоспалительные средства [Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М.]. К. : Здоров'я. 1975. 240 с.

236. Дослідження антиексудативної дії та протизапальної активності ліпофільного екстракту гарбуза / К.О. Дегтярьова, Л.І. Вишневська, С.В. Гарна, Н.М. Кононенко, О.Ю. Ткачук // *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. К. 2019. Вип. 34. С. 212 – 221.

237. Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Страшний В.В. Порівняння протиексудативної дії сучасних протизапальних засобів. *Провизор*. 2003. № 4. С. 8 – 11.

238. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. Експериментальне визначення протизапальної активності композиції глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку. *Клінічна фармація*. 2002. № 2. С. 48 – 50.

239. Сагиндыкова Б. А., Анарбаева Р. М. Изучение противовоспалительного действия масла семян винограда. *Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия биологическая и медицинская*. 2014. № 4. С. 14 – 17.

240. Позднякова А. Ю. Експериментальне вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу липи серцелистої та сиропу на його основі на моделі аспіринової виразки шлунка у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 4 (21). С. 35 – 39.

241. Ehrlich ascites carcinoma / M. Ozaslan, I. D. Karagoz, I. N. Kilic. *African J. of Biotechnology*. 2011. Vol. 10 (13). P. 2375–2378.

242. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха: [метод. разработка] / Краснояр. гос. ун-т; сост. Е. В. Инжеваткин. Красноярск, 2004. 10 с.

243. Струк О. А. Дослідження протипухлинної дії екстрактів кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового / О. А. Струк,

А. Р. Грицик, А. О. Клименко. *Запорожский медицинский журнал*. 2011; Т. 13, № 4. С. 56 – 58.

244. Скакун Н. П. Основы фармакологии желчевыделительного процесса : автореф. дис. ... д - ра мед. наук. Львов, 1960. 24 с.

245. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени. *Фармакология и токсикология*. 1967. № 3. С. 334–337.

246. Гнатюк М.С., Монастирська М.Я, Татарчук Л.В. Особливості жовчоутворювальної функції печінки у білих щурів при резекції різних об'ємів її паренхіми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т.17 № 4 (66). С. 23 – 27.

247. Хворостінка В.М., Журавльова А.К. Стан біохімічних властивостей жовчі при дисфункціональних розладах біліарної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 88 – 92.

248. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рек. СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.

249. Антиоксидантна активність рослинної сировини видів роду Герань / М. Ю. Хаврона, І. Л. Бензель, В. В. Огурцов, О. Р. Піняжко. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6 (51). С. 73–76.

250. Дослідження гепатопротекторної активності рідкого екстракту трави чаберу садового при тетрахлорметановому гепатиті / М. І. Шанайда, О. М. Олещук, П. Г. Лихацький, І. З. Кернична. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2 (42). С. 92–97.

251. Авідзба Ю. Н., Залюбовська О. І., Зленко В. В. Експериментальне вивчення фармакологічної дії фітокардину. Седативний та діуретичний ефекти. *Вісник фармації*. 2012. № 2 (70). С. 71–73.

252. Бессалова Е. Ю. Методика исследования поведения крыс в условиях «Открытого поля». *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. 2011. Т. 7, № 1–2. С. 106–109.

253. Майоров О. Ю. Оценка индивидуально – типологических особенностей поведения и устойчивости интактных белых крыс – самцов на основе факторной модели нормального этиологического спектра показателей в тесте «Открытое поле». *Клиническая информатика и Телемедицина*. 2011. Т. 7, Вып. 8. С. 21–32.

254. Современное оборудование для работы с животными. Тест системы. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.openscience.ru/index.php>

255. Lee Kaziya M., Coelho Michal A., Sern Kimberly R., Class MacKayla A., Bocz Mark D., Szumlinski Karen K. Anxiolytic Effects of Buspirone and MTEP in the Porsolt Forced Swim Test. *Chronic Stress*. 2017. V. 1. P. 1–9.

256. Michel Bourin, Martine Hascoe The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*. №463. France. 2003. P. 55–65.

257. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*. № 47, 1978. P. 379–391.

258. Singh B., Jalwal P., Dahiya J., Khokhara S. Research methods for animal studies of the anxiolytic drugs. *The Pharma Innovation Journal*. 2016. № 5(1). № 19–22.

259. Котов О. О., Громов Л. О., Ярош О. К. Формування резистентності (толерантності) до анксиолітичної дії феназепаму за тривалого введення мишам. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6 (41). С. 27–31.

260. Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017. № 3. С. 14–19.

261. Мамылина Н. В., Павлова В. И. Физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса: монографія. Челябинск: Изд-во ЗАО «Цицero». 2013. 298 с.

262. Петруша Ю. Дослідження антидепресивної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо) бурштинової кислоти. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Розділ IV. Фізіологія людини і тварин*. 2015. № 2. С. 189–193.

263. Мамылина Н. В., Янов А. Ю. Структура и параметры плавательного поведения животных, перенесших эмоционально–болевого стресс. *Современная медицина: актуальные вопросы*: сб. ст. по матер. II междунар. науч.-практ. конф. Часть I. Новосибирск : СибАК. 2011. С. 19-23.

264. Безверха І. С., Пантелеймонова Т. М., Шарабура Л. Б., Фрасинюк М. С., Хиля В. П. Антидепресивна дія ізофлавану 5/09 при тривожній депресії у самців. *Пробл. старения и долголетия*. 2014. Т. 23, № 2. С. 101-112.

265. Телішевська Г. Ю., Винник М. І., Грицик А. Р. Дослідження нейротропної дії екстрактів трави вересу. *Український вісник психоневрології*. 2014. Том 22, вип. 2 (79), додаток. С. 86 - 89.

266. Куцик Р.В. Скринінгове дослідження протимікробної активності лікарських рослин Прикарпаття відносно поліантибіотикорезистентних клінічних штамів стафілококів. Повідомлення 1. *Галицький лікарський вісник*. 2004. Т. 11. № 4. С. 44 – 48.

267 Юрчишин О. І. Фенотипи MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій. *Прикарпатський вісник*: НТШ «Пульс». 2014. Т. 4, № 28. С. 16 – 23.

268. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. 1 : 1128 с.

269. Екстракція рослинної сировини: навч. посібник / Ю. І. Сидоров, І. І. Губицька, Р. Т. Конечна, В. П. Новіков. Львів: вид-во Нац. ун-ту "Львівська політехніка", 2008. 336 с.

270. Doughari H. J. Phytochemicals: extraction methods, basic structures and mode of action as potential chemotherapeutic agents. In: *Phytochemicals – a global perspective of their role in nutrition and health* / Ed. by V. Rao. 2012. P. 1 – 32.

271. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М., 1982. 204 с.

272. Богатырева З.Н., Степанова Э.Ф. Технология получения спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного методом дробной экстракции / *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2016. № 5 (226). Выпуск 33. С. 153 – 156.

273. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого : дис. канд. фарм. наук 15.00.01 / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів. 2019. 255 с.

274. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № у 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19.

275. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночно В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № у 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6.

276. Одержання та стандартизація сухого екстракту з листя абрикоса звичайного / О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличенко [та ін.]. *Український біофармацевтичний журнал*. 2010. № 3 (8). С. 52-56.

277. Одержання та стандартизація сухого екстракту з листя абрикоса звичайного / О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличекнко [та ін.] // *Український біофармацевтичний журнал*. 2010. № 3 (8). С. 52 – 56.

278. Спиридонов С. В. Розробка складу та технології отримання гранул під умовною назвою «ШКТ-2» для застосування у гастроентерології / С. В. Спиридонов // *Вісник фармації*. 2012. № 1 (70). С. 21 – 23.

279. Technological transfer to demonstrative scale of sequencing batch biofilter granular reactor (SBVGR) technology for municipal and industrial wastewater treatment / C. Di Iaconi, M. De Sanctis, S. Rossetti [et. al.] // *Water Science and Technology*. 2008. No 58 (2). P. 367 – 372.

280. Наказ № 339 МОЗ України від 16.06.2007 р. «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу».

281. Федін Р. М., Тучак Н. І., Грицик Р. А. Розробка складу та технологія гранул з рослинними екстрактами. *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 2 (75), додаток. С. 85– 87.

282. Шигабутдинова Ф. Г. Роль фитотерапии в гастроэнтерологии. *Альтернативная медицина*. 2004. № 3. С. 38–40.

283. Позднякова А. Ю. Експериментальне вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу липи серцелистої та сиропу на його основі на моделі аспіринової виразки шлунка у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 4 (21). С. 35–39.

284. Порівняльне дослідження експериментальної гастропротекції препаратами різних груп / Алі Хусейн Дарвіш, Т. О. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. О. Бутко. *Український біофармацевтичний журнал*. 2009. Т. 1, № 2. С. 11–14.

285. Дятлов Н. М. Язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Н. М. Дятлов, К. Н. Смирнов, Н. Т. Новиков. СПб: Изд-во «Питер», 2004. 274 с.

286. Коновалова О. Ю. Цілюще зілля (звіробій у терапії й профілактиці захворювань) / О. Ю. Коновалова, А. П. Лебеда. К. : Медкнига, 2008. 288 с.

287. Травник: золотые рецепты народной медицины / [сост. А. Маркова]. М. : Эскимо; Форум, 2007. 928 с.

288. Hershoff A. Herbal remedies / A. Hershoff, A. Rotelli // New York : Avery, 2001. P. 112; 206.

289. Hanafy Z. E. Ginger Extract Antimutagenus as Cancer Chemopreventive Agent Against Ehrlich Ascites Carcinoma / Z. E. Hanafy // Academic J. of Cancer Research. 2009. No 2 (2). P. 61 – 67.

290. Antitumor Activity of Dendrophthoe falcate against Ehrlich Ascites Carcinoma in Swiss Albino Mice / N. Dashora, V. Sodde, J. Bhagat [et al.] // Pharmaceutical Crops. 2011. No 2. P. 1 – 7.

291. Antitumor effects of Egyptian propolis on Ehrlich ascites carcinoma / M. O. T. Badr, N. M. M. Edrees, A. A. M. Abdallah [et al.]. *Veterinaria Italiana*. 2011. No 47 (3). P. 341 – 350.

292. Ahuja R. Evaluation of anticancer potential of Terminalia chebula Fruits against Ehrlich Ascites Carcinoma induced cancer in mice / R. Ahuja, N. Agrawal, A. Mukerjee // *J. of Scientific and Innovative Research*. 2013. No 2 (3). P. 549 – 554.

293. Тучак Н. І., Грицик Л.М. Дослідження протипухлинної активності рослинних екстрактів. Матеріали наукових форумів, присвячених 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. *Український науково-медичний молодіжний журнал* : науково-практичне видання, 2011. Вип. 4. С. 92 – 93.

294. The genus Artemisia: A 2012-2017 literature review on chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities of essential oils / A.K. Pandey, P. Singh. *Medicines*. 2017. Vol. 4(3). pii: E68. doi: 10.3390/medicines4030068

295. Antimicrobial and efflux pump inhibitory activity of caffeoylquinic acids from *Artemisia absinthium* against gram-positive pathogenic bacteria / Y.C. Fiamegos, P.L. Kastritis, V. Exarchou et al. *PLoS One*. 2011. Vol. 6(4). e18127. doi: 10.1371/journal.pone.0018127.

296. Two flavonols from *Artemisa annua* which potentiate the activity of berberine and norfloxacin against a resistant strain of *Staphylococcus aureus* / F.R. Stermitz, L.N. Scriven, G. Tegos, K. Lewis. *Planta Med*. 2002. Vol. 68(12). P.1140-1141. doi: 10.1055/s-2002-36347.

297. Artemisinins, new miconazole potentiators resulting in increased activity against *Candida albicans* biofilms / K. De Cremer, E. Lanckacker, T.L. Cools et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. Vol. 59 (1). P. 421-426. doi: 10.1128/AAC.04229-14.

298. Brodin K, Alahyar H, Hedner T, Sterner O, Faergemann J. *In vitro* activity of artemisia abrotanum extracts against *Malassezia Spp.*, *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(6):540-2. doi: 10.2340/00015555-0312. PMID: 17989896.

299. Artesunate enhances the antibacterial effect of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* by increasing antibiotic accumulation via inhibition of the multidrug efflux pump system AcrAB-TolC / B. Li, Q. Yao, X.C. Pan et al. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011. Vol. 66(4). P. 769-777. doi: 10.1093/jac/dkr017.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Hrytsyk R.A, Kutsyk R.V, Yurchyshyn O.I, Struk O.A, Kireev I.V, Grytsyk A.R (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia* 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521> (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті). (неправильно оформлено!!!)
2. Федін Р. М., Тучак Н. І., Грицик Р. А. Розробка складу та технологія гранул з рослинними екстрактами. *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 2 (75), додаток. С. 85- – 87 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).
3. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А. Фармакологічні властивості екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармаком*. 2018. № 3 (додаток). С. 33 – 38 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).
4. Грицик Р. А., Струк О. А., Кіреєв І.В., Іваночко В. М. Вивчення гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2 (50). С. 67 – 75 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).
5. Hrytsyk R. A., Struk O. A., Ivanochko V. M. Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4. С. 147 – 155 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

6. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 2. С. 87 – 93 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

7. Grytsyk A. R., Melnyk M. V., Sas I. A., Neiko O. V., Hrytsyk R. A. Features of ontogenesis of Asteraceae Bercht. & Presl, Lamiaceae Martinov, Rutaceae Juss. families plants on Ivano-Frankivsk national medical university collection plots of medicinal plants. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality*. Nitra: Slovak University of Agriculture. 2015. Part 1. P. 212 – 215 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

8. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // *Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph*. Riga : Izdevnieciba “Baltija Publishing”, 2018. P. 89 – 133 (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення монографії).

9. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині / А. М. Ковальова, Р. А. Грицик, І. В. Кіреєв, О. В. Очкур. Івано-Франківськ : Супрун В. П., 2021. 152 с. (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення монографії).

10. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № u 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

11. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночно В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № u 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

12. Грицик Р. А., Мельник М. В. Дослідження пророщування насіння рослин роду полин. *Вода і здоров'я людини. До 150-річчя з дня народження В.І. Вернадського* : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 19 – 20 квіт. 2013 р. Ужгород, 2013. С. 249 – 251.

13. Козак Т. І., Мельник М. В., Грицик Р. А. Розсадний спосіб вирощування полину гіркого. *Актуальні питання збереження здоров'я людини* : Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 11 – 12 квіт. 2014 р. Ужгород, 2014. С. 243 – 245.

14. Стан і перспективи акліматизації та інтродукції *Artemisia abrotanum* L. та *Achillea diatans* Wald. et Kit. в умовах Прикарпаття / Козак Т. І., Нейко О. В., Грицик Р. А., Мельник М. В., Грицик А. Р. *Актуальні аспекти збереження здоров'я людини. До 30-річчя Чорнобильської катастрофи* : Матеріали IX міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 22 – 23 квіт. 2016 р. Ужгород, 2016. С. 349 – 351.

15. Грицик Р. А. Види роду Полин – перспективні джерела біологічно активних речовин. *Працюємо, творимо, презентуємо* : Матеріали 80-ої ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 7 – 8 квіт. 2011 р. Івано-Франківськ, 2011. С. 202 – 203.

16. Мельник М. В., Грицик Р. А. Біоморфологічні особливості полину гіркого на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* :

Матеріали 4-ої науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 29 - 30 верес. 2011 р. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 43.

17. Грицик Р. А. Виділення фракцій біологічно активних речовин полину гіркого і звичайного. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : Матеріали 81-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 29 – 30 берез. 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 189 – 190.

18. Грицик Р. А. Дослідження токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину. *XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : Матеріали XVII конгресу, м. Тернопіль, 22 – 24 квіт. 2013 р., Тернопіль, 2013. С. 234.

19. Грицик Р. А. Фенологічні етапи органогенезу полину гіркого. *Інновації в медицині* : Матеріали 84-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 70-ій річниці з дня заснування ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, 12 – 13 берез. 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 167.

20. Roman Hrytsyk Toxicity, hepatoprotective and antiulcer study of Artemisia extracts. *7 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15)*, 24 – 26 of June 2015. Kosice, Slovakia, 2015. P. 37.

21. Грицик Р. А. Морфолого-анатомічне дослідження Artemisia abrotanun L. *Інновації в медицині* : Матеріали 85-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 берез. 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 180.

22. Грицик Р. А. Фенологічні спостереження за розвитком Artemisia abrotanun L. та Achillea diatans Wald. et Kit. *Хімія природних сполук* : Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 21 – 22 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 128 – 129.

23. Roman Hrytsyk Antimicrobial activity of extracts of *Artemisia L.* genus species. *8 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16)*, 22 – 24 of June 2016. Kosice, Slovakia, 2016. P. 199.

24. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Дослідження біохімічних маркерів гепатопротекторної активності екстрактів полину звичайного та полину гіркого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 14 – 15 берез. 2019 р. Харків, 2019. Т. 2. С. 74 – 75.

25. Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Клименко А.О. Дослідження біохімічних маркерів гепатопротекторної активності екстрактів полину звичайного та полину гіркого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III міжн. наук.-практ. конф., м. Харків, 14 – 15 берез. 2019 р. Харків, 2019. Т. 2. С. 74 – 75.

26. Грицик Р. А. Види роду Полин як перспективні протизапальні засоби. *Інновації в медицині* : Матеріали 88-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 28 – 30 берез. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 86 – 87.

27. Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Грицик Р. А., Очкур О. В. Виявлення перспективних видів серед роду *Arthemisia* на основі хемотаксономічного аналізу. *Хімія природних сполук* : Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30 – 31 трав. 2019 р., Тернопіль, 2019. С. 100.

28. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Вивчення цитотоксичної активності екстрактів трави видів роду Полин *in vitro*. *Стан і перспективи харчової науки та промисловості* : Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 10 – 11 жовт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 52.

29. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження мінерального складу видів роду *Полин* флори західного регіону України. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 жовт. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 42.

30. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду *Полин*. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: Матеріали VIII наук.-практ. конф. науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23 – 24 верес. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 272 – 273.

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

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

1. 80-та ювілейна науково-практична конференція студентів та молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо» (м. Івано-Франківськ, 7 – 8 квітня 2011 р.; форма участі – публікація тез).

2. 4-а науково-практична конференція «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 29 - 30 вересня 2011 р; форма участі – публікація тез).

3. 81-а науково-практична конференція студентів і молодих учених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках молодих вчених» (м. Івано-Франківськ, 20 – 30 березня 2012 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

4. XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 22 - 24 квітня 2013 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

5. Міжнародна науково-практична конференція «Вода і здоров'я людини. До 150-річчя з дня народження В.І. Вернадського» (м. Ужгород, 19 – 20 квітня 2013 р.; форма участі – публікація статті).

6. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Актуальні питання збереження здоров'я людини» (м. Ужгород, 11 – 12 квітня 2014 р.; форма участі – усна доповідь, публікація статті).

7. 84-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю, присвячена 70-ій річниці з дня заснування ІФНМУ “Інновації в медицині” (м. Івано-Франківськ, 12 – 13 березня 2015 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

8. 7th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15) (Kosice, Slovakia, 24 – 26 of June 2015; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

9. 85-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (м. Івано-Франківськ, 24 – 25 березня 2016 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

10. IV Всеукраїнської науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 21 – 22 квітня 2016 р.; форма участі – публікація тез).

11. IX міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Актуальні аспекти збереження здоров'я людини. До 30-річчя Чорнобильської катастрофи» (м. Ужгород, 22 – 23 квітня 2016 р.; форма участі – публікація статті).

12. 8th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16) (Kosice, Slovakia, 22 – 24 of June 2016; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті академіка Г.О. Бабенка “Бабенківські читання” (м. Івано-Франківськ, 26 - 27 жовтня 2017 р.; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

14. III міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 14 – 15 березня 2019 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

15. 88-а науково-практична конференція студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (м. Івано-Франківськ, 28 - 30 березня 2019 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

16. V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 30 – 31 травня 2019 р.; форма участі – публікація тез).

17. V Міжнародна науково-практична конференція “Стан і перспективи харчової науки та промисловості” (м. Тернопіль. 10 - 11 жовтня 2019 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

18. VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23 – 24 вересня 2020 р.; форма участі – публікація тез).

19. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам’яті академіка Г.О. Бабенка “Бабенківські читання” (м. Івано-Франківськ, 24 - 25 жовтня 2019 р.; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

20. V міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 11 – 12 березня 2021 р.; форма участі – усна доповідь).

ДОДАТОК В₁

«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського
національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України



проф. Шульгай А.Г.
«02» 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some Artemisia L. species. Pharmacia, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of Artemisia in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
5. **Де впроваджено:** кафедра фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією,
д. мед. наук, професор

Олещук О.М.

ДОДАТОК В₂

«Затверджую»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Ерстенюк Г.М.
«19» «10» 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
3. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркокого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармакології та внутрішньої медицини № 3 ім. проф. М.М. Бережницького
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
7. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувачка кафедри фармакології та внутрішньої
медицини № 3 ім. проф. М.М. Бережницького,
д. мед. наук, професор

 Вірстюк Н.Г.

ДОДАТОК В₃

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету
Геруш І.В.
2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some Artemisia L. species. Pharmacia, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of Artemisia in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармації Буковинського державного медичного університету (БДМУ).
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармації БДМУ,
к. фарм. наук, доцент



Геруш О.В.

ДОДАТОК В₄

«Затверджую»

Ректор Вінницького національного
медичного університету

ім. М.І. Пирогова

Акад. НАМН України, д.мед.н.

Проф. В.М. Мороз



02

2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину.
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. - Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 - 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some Artemisia L. species. Pharmacia, 2020 68(1): 93-100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. - 2020. - Т. 22, №2.-С. 87-93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. -2019. - Т. 21. № 4. С. 147 - 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of Artemisia in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing". 2018. P. 89 - 133.
5. **Де впроваджено:** кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармакології,
д. мед. наук, професор

Волощук Н.І.

ДОДАТОК В₅

«Затверджую»
 Професор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. М'ясоєдов В.В.
 «03» 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
3. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
4. **Де впроваджено:** кафедра клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** в наукову роботу та в навчальний процес, у лекційному курсі.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
7. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики,
 д. мед. наук, професор

Залюбовська О.І.

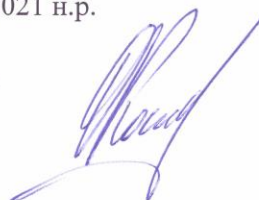
ДОДАТОК В₆

«Затверджую»
 Проректора з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 Литкін Д.В.
 « 03 » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21, № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
5. **Де впроваджено:** кафедра фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармакогнозії,
 д. фарм. н., професор



Кошовий О.М.

ДОДАТОК В₇

«Затверджую»

професор з науково-педагогічної
роботи
Запорізького державного медичного
університету
професор Візір В.А.
« 03 » 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk. Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grytsyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
5. **Де впроваджено:** кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 09. 2020 – 03.2021р.

Завідувач кафедри фармакогнозії,
фармакології та ботаніки,
д. біол. наук, професор

Тржецинський С.Д.

ДОДАТОК В₈

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

проф. Наконечний А.Й.

« 10 » « 03 » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форма впровадження:** в наукову та в навчальний процес.
7. **Ефект від впровадження:** результати наукових досліджень використані при формування інформаційного забезпечення науково-освітнього процесу кафедри.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармакології,
д. мед. наук, професор

Піняжко О.Р.

ДОДАТОК В₉

«Затверджую»

В.о.проректора з науково-педагогічної (учбово-методичної) роботи Одеського національного медичного університету

проф. Шмакова І.П.

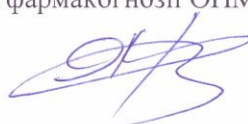
« 18 » 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська 63.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytskyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
5. **Де впроваджено:** кафедра фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету.
6. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
7. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічних властивостей видів роду Полін.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 н.р.

Завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії ОНМедУ,
д. мед. наук, професор

Рожковський Я.В.

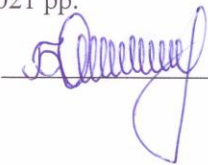


ДОДАТОК В₁₀

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину
2. **Установа, її адреса:** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв
4. **Джерела інформації:**
 1. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А.М. Ковальова, Р.А. Грицик, І.В. Кіреєв, О.В. Очкур. – Івано-Франківськ : Супрун В.П., 2021 – 152 с.
 2. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. *Pharmacia*, 2020 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521>.
 3. Грицик Р.А. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу / Грицик Р.А., Кіреєв І.В., Струк О.А., Клименко А.О. // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 87 – 93.
 4. R. A. Hrytsyk Investigation of the effect of *Artemisia* L. herb extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage / R. A. Hrytsyk, O. A. Struk, V. M. Ivanochko // Медична та клінічна хімія. –2019. – Т. 21. № 4. С. 147 – 155.
 5. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga :Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 89 - 133.
4. **Де впроваджено:** ТЗОВ «Фітолік».
6. **Форма впровадження:** практична робота.
7. **Ефект від впровадження:** реалізація пропозицій дозволить розширити асортимент фітозасобів з антибактеріальною, гепатопротекторною та жовчогінною активністю.
8. **Строки впровадження:** 2020-2021 рр.

Відповідальний за впровадження


 (Тотзак В.).

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Вакалюк І.П.
« 02 » 2020 р.



ЗАКЛЮЧЕННЯ

про проведення дослідження

з розробки умов вирощування та культивування видів роду Полин

На навчально-дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету закладено модельні ділянки видів роду Полин (виконавець – доцент Мельник М.В., Грицик Р.А.) та Дендрологічного парку «Дружба» ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» (директор – Андріїв В.В., виконавець – Куцела О.Я.) на виконання спільних досліджень з розробки умов вирощування та культивування видів Полину.

Полин гіркий розмножується насінням. Рослини першого року полину розвиваються повільно, що значно ускладнює догляд за посівами. Для утримання плантації чистою від бур'янів необхідно проведення двох - трьох механічних і ручних прополювань, що потребує значних витрат пального й праці. Все це спонукає вивчати розсадний спосіб вирощування полину гіркого, який зміг би полегшити боротьбу з бур'янами за рахунок строків садіння розсади у ґрунт.

Для дослідів використовували живці з бруньками відновлення з частиною кореня, які висаджували в ящики, заповнені вологою сумішшю із торфу і піску (1:1), накриваючи поліетиленовою плівкою. Перед сівбою ґрунт поливали, а після сівби – мульчували, для запобігання пересихання ґрунту накривали агроволокном. Розсаду висаджували у відкритий ґрунт за схемою 45х25 см у третій декаді червня. Рослини швидше адаптувалися після пересадки, раніше починали ростову активність, краще реагували на сонячну інсоляцію. За рахунок цього рослини розсади, вирощеної у ящиках, росли більш інтенсивно. Продуктивність рослин розсади, вирощеної на грядках, становила 58,8 %.

При вегетативному розмноженні полину гіркого подовжується вегетаційний період, що сприяє переходу рослин до генеративного розвитку. На час проведення фенологічних спостережень за полином гірким, вирощених на грядках, не утворювали пагонів і суцвіть. В той же час 47 %

Третій етап продовжується від появи сходів до утворення першої пари листків на пагонах. У цей час починається процес фотосинтезу, проте пагони ще не ростуть, в основному, за рахунок енергетичних запасів і мінеральних речовин підземної частини рослини. Весняні приморозки затримують розвиток полину гіркого.

Четвертий етап – від формування першої пари листків до початку росту гілок. Тут спостерігається інтенсивний ріст стебел і листя за рахунок як продуктів фотосинтезу, так і поживних речовин підземної частини.

П'ятий етап починається з утворення гілок і продовжується до початку цвітіння. У цей період інтенсивно ростуть основні гілки і листя. На бокових пагонах у пазухах листків формуються бруньки, з яких утворюються суцвіття.

Шостий етап – цвітіння починається з появи перших квіток і продовжується до початку формування насіння. Найінтенсивніше цвітуть рослини з 7 до 12 години, а все цвітіння триває близько 24 днів.

Сьомий етап – формування і ріст насіння – продовжується до початку їх зрілості. Протягом восьмого етапу (до 15 днів) насіння набуває повної зрілості.

Дев'ятий етап триває до початку фізіологічного відмирання надземної частини рослини. На цьому етапі фізіологічно дозріває насіння. Насіння втрачає воду і щільність, частина з них висипається. Відбувається інтенсивний відтік продуктів асиміляції – пластичних речовин з надземної частини рослини в підземні органи, де вони відкладаються.

Десятий етап характеризується відмиранням надземної частини рослин, яке розпочинається з верхніх, морфологічно наймолодших частин стебел. У кореневій системі продовжується накопичення пластичних речовин.

Доцент кафедри фармацевтичного управління,
технології ліків та фармакогнозії ІФНМУ

Науковий співробітник
Дендрологічного парку «Дружба»
ДВНЗ «Прикарпатський національний
університет імені Василя Стефаника»



Мельник М.В.

Куцела О.Я.