

УДК 615.322.014(045)

**Марина АРХИПОВА**

аспірантка кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056; молодша наукова співробітниця лабораторії хіміотерапії вірусних захворювань, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», вул. Миколи Амосова, 5, м. Київ, Україна, 03038 (aniramovna@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5860-2870**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-3-83

**Бібліографічний опис статті:** Архипова М. (2023). Фармакотерапевтичний дизайн комплексного рослинного препарату з поліфункціональною дією (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 83–94, doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-83

### **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ДИЗАЙН КОМПЛЕКСНОГО РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ З ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Актуальність.** У сучасному світі велика увага приділяється використанню природних рослинних ресурсів для створення нових фармакотерапевтичних засобів. Цей огляд літератури спрямований на аналіз фармакологічного потенціалу низки важливих рослинних компонентів.

**Мета дослідження** – систематичний огляд та аналіз фармакологічних властивостей таких рослин, як *Filipendula vulgaris*, *Petroselinum crispum*, *Arium graveolens*, *Galium verum*, *Linariae vulgaris* та *Calendula officinalis*.

**Матеріал і методи.** Дослідження базується на аналізі доступних доклінічних даних та наукових публікацій, які охоплюють фармакологічну активність вищезазначених рослин та їхніх біологічно активних сполук.

**Результати дослідження.** У ході огляду було систематично розглянуто та узагальнено наявні дані щодо фармакологічного потенціалу вивчених рослин та їхніх біологічно активних сполук. У рамках огляду аналізується широкий спектр фармакологічних властивостей, включаючи протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, антистресову та антиканцерогенну дію цих рослин. Вивчення фармакологічного потенціалу цих рослинних компонентів допомагає розкрити їх важливість у сучасній медицині та фітотерапії. Огляд підкреслює значущість використання природних рослинних джерел у розробленні ефективних та безпечних фармакотерапевтичних засобів і сприяє подальшому розвитку досліджень у цій сфері. Комплексна дія цих рослинних компонентів розглядається як результат синергії їх фармакологічних ефектів.

**Висновок.** Результати огляду свідчать про важливість використання рослинних ресурсів у фармакології та фітотерапії. Здобуті дані підкреслюють потенціал вищезазначених рослин для подальшого дослідження та розвитку нових фармакотерапевтичних засобів на основі природних складників.

**Ключові слова:** фармакологічна активність, комплексний рослинний препарат, *Filipendula vulgaris*, *Petroselinum crispum*, *Arium graveolens*, *Galium verum*, *Linariae vulgaris*, *Calendula officinalis*.

**Марина АРКХИПОВА**

Postgraduate Student at the Department of Translational Medical Bioengineering, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteyskiy ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056; Junior Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Diseases, State institution «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Mykolya Amosova str., 5, Kyiv, Ukraine, 03038 (aniramovna@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5860-2870**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-3-83

**To cite this article:** Arkhypova M. (2023). Farmakoterapevtychnyi dyzain kompleksnoho roslynnoho preparatu z polifunktsionalnoiu diieiu (ohliad literatury) [Pharmacotherapeutic design of a complex herbal preparation with multifunctional action (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 83–94, doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-83

### **PHARMACOTHERAPEUTIC DESIGN OF A COMPLEX HERBAL PREPARATION WITH MULTIFUNCTIONAL ACTION (LITERATURE REVIEW)**

**Actuality.** In the modern world, much attention is paid to the use of natural plant resources for the creation of new pharmacotherapeutic agents. This literature review aims to analyze the pharmacological potential of a number of important plant components.

*The purpose of the study is a systematic review and analysis of the pharmacological properties of such plants as *Filipendula vulgaris*, *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens*, *Galium verum*, *Linariae vulgaris* and *Calendula officinalis*.*

*Materials and methods.* The study is based on the analysis of available preclinical data and scientific publications covering the pharmacological activity of the above-mentioned plants and their biologically active compounds.

*Research results.* During the review, available data on the pharmacological potential of the studied plants and their biologically active compounds were systematically reviewed and summarized. The review analyzes a wide range of pharmacological properties, including anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anti-stress and anti-carcinogenic effects of these plants. The study of the pharmacological potential of these plant components helps to reveal their importance in modern medicine and phytotherapy. The review emphasizes the importance of using natural plant sources in the development of effective and safe pharmacotherapeutic agents and contributes to the further development of research in this area. The complex action of these plant components is considered as a result of the synergy of their pharmacological effects.

*Conclusion.* The results of the review indicate the importance of using plant resources in pharmacology and phytotherapy. The obtained data emphasize the potential of the above-mentioned plants for further research and development of new pharmacotherapeutic agents based on natural components.

**Key words:** pharmacological activity, complex herbal preparation, *Filipendula vulgaris*, *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens*, *Galium verum*, *Linariae vulgaris*, *Calendula officinalis*.

**Вступ. Актуальність.** У сучасному світі постійно зростає інтерес до використання рослинних препаратів у фармакотерапії. Один із важливих аспектів цього напрямку полягає у розумінні фармакологічних властивостей рослинних компонентів та їх потенційного застосування для підтримки здоров'я і лікування різних захворювань. Особливої уваги заслуговує аналіз комплексних рослинних препаратів, які містять різноманітні біологічно активні речовини, спрямовані на різні фізіологічні процеси в організмі.

Незважаючи на успіхи у розробленні інноваційних лікарських засобів, на світовому фармацевтичному ринку фітопрепарати займають до третини від загального обсягу (Tarasenko et al., 2011). Така ситуація зумовлена, перш за все, тим, що фітопрепарати мають сприятливий безпековий профіль і характеризуються меншою токсичністю порівняно із синтетичними лікарськими засобами. Низька токсичність переважної більшості лікарських рослин дає змогу використовувати препарати на їх основі, тривалими курсами також для протирецидивного або реабілітаційного лікування (Tarasenko et al., 2011).

Одним із таких комплексних лікарських препаратів рослинного походження є тазалок, краплі оральні, виробництва Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина. Фітопрепарат містить настойку суміші лікарської рослинної сировини (1:10): коренів лабазника шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris Moench*), коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum radix*), коренів селери свіжих (*Apium radix*), трави підмаренника справжнього (*Galium herba*), трави льонку звичайного (*Linariae herba*), квіток нагідок (*Flores Calendulae*) (екстрагент – етанол 40%). Затвердженими в установленому порядку показаннями для застосування цього препарату є порушення менструального циклу, передменструальний синдром, альгодисменорея, дисменорея, фіброзно-кістозна мастопатія, ретенційні кісти яєчників,

а також у комплексній терапії: при гіперплазії ендометрія, фіброміомі матки, ендометріозі, синдромі полікістозних яєчників (Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy, 2023; Tatarchuk & Kalihina, 2009; Horchuk, 2010; Hryshchenko et al., 2009).

Слід зазначити, що лікарські рослини, які становлять основу фітопрепарату, мають значно більш широкий спектр фармакологічної активності. Тому актуальним є проведення аналізу сучасних наукових даних щодо фармакологічної активності активних фармацевтичних інгредієнтів фітопрепарату для формування напрямів подальших досліджень із клінічного вивчення даного лікарського засобу.

**Мета дослідження** – систематизація та аналіз доступних даних про фармакологічний потенціал активних фармацевтичних інгредієнтів комплексного фітопрепарату: коренів лабазника шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris Moench*), коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum radix*), коренів селери свіжих (*Apium radix*), трави підмаренника справжнього (*Galium herba*), трави льонку звичайного (*Linariae herba*), квіток нагідок (*Flores Calendulae*).

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження базується на аналізі доступних доклінічних даних та наукових публікацій, які охоплюють фармакологічну активність вищезазначених рослин та їхніх біологічно активних сполук.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У ході огляду було систематично розглянуто та узагальнено наявні дані щодо фармакологічного потенціалу вивчених рослин та їхніх біологічно активних сполук. У рамках огляду аналізується широкий спектр фармакологічних властивостей, включаючи протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, антистресову та антиканцерогенну дію цих рослин. Вивчення фармакологічного потенціалу цих рослинних компонентів допомагає розкрити їх важливість у сучасній медицині та фітотерапії. Огляд підкрес-

лює значущість використання природних рослинних джерел у розробленні ефективних та безпечних фармакотерапевтичних засобів і сприяє подальшому розвитку досліджень у цій сфері. Комплексна дія цих рослинних компонентів розглядається як результат синергії їхніх фармакологічних ефектів.

## **Фармакологічна активність *Filipendula vulgaris***

*Протизапальна і жарознижувальна дія і пов'язані ефекти; дія на виразки шлунка.* Було показано, що водний екстракт листя пригнічує як біосинтез простагландинів, так і екзоцитоз/виділення еластази, індуковане фактором активації тромбоцитів (Tunon et al., 1995). Властивості пригнічення еластази 50% (о/о) етанолового екстракту квіток та листя пояснюють присутністю танінів (Lamaison et al., 1990).

Метаноловий екстракт квіток (основні складники – це флавоноїди) показав сильне пригнічення активності ксантин-оксидази *in vitro* (Kazazi et al., 2009).

Є повідомлення, що препарати квіток *Filipendulae ulmariae* викликають зниження моторної активності і ректальної температури, міорелаксацію і потенціацію наркотичної дії (Barnaulov et al., 1977), подовжують середню тривалість життя мишей, знижують судинну проникність і попереджують розвиток виразок шлунка у щурів та мишей (Barnaulov et al., 1977; Halkes, 1998).

Противиразковий ефект також відзначили для інших частин рослини (Halkes, 1998; Barnes et al., 2007). Проте відвар квіток посилює ульцерогенні властивості гістаміну у морських свинок. Найвища противиразкова активність асоційована з водним екстрактом квіток (Halkes, 1998; Barnes et al., 2007). Оральний прийом флавоноїдів, а також екстрактів квіток *Filipendula ulmaria* показав захисний ефект проти виразок шлунка у щурів, викликаних резерпіном (Halkes et al., 1998).

*Імуномодуюча дія.* Було показано, що різні екстракти як трави, так і квіток сильно пригнічують люміналь-залежну хіміолюмінесценцію, проліферацію Т-клітин і класичний шлях системи комплементу; причому останню дію викликають, імовірно, не таніни (Halkes et al., 1997a). Із низки екстрактів квіток, приготованих із різними розчинниками, екстракт етил ацетату чинить найбільше пригнічення класичного шляху активації комплементу. Проте активні компоненти не було ідентифіковано (Halkes et al., 1997b). Було показано, що відвар квіток посилює ростостимулюючу активність перитонеальних макрофагів миші, як *in vitro*, так і *in vivo* (Bespalov et al., 1992).

*Антибактеріальна активність.* Було показано бактеріостатичну активність *in vitro* кількох 70% ета-

нолових і водних екстрактів квіток проти низки патогенів сечових шляхів (Halkes, 1998; ESCOP, 2003; Barnes et al., 2007). Також продемонстрували ефекти пригнічення росту (*in vitro*) проти низки бактерій для комбінації 70% етанолового і водного екстрактів (Csedo et al., 1993).

*Антиканцерогенна активність.* Була показана антиканцерогенна дія відварів квіток проти хімічно індукованих пухлин у щурів та мишей (Bespalov et al., 1992; Halkes et al., 1998) і проти трансплантованих пухлин у мишей (Bespalov et al., 1992). Ізольований ругозин D чинив протипухлинну дію проти трансплантованих пухлин у мишей (Miyamoto et al., 1987).

*Інші ефекти.* Відзначали підвищення тонузу бронхів у котів і потенціацію бронхоспастичної дії гістаміну у морських свинок під дією етанолових і водних препаратів квіток *Filipendulae ulmariae* (ESCOPE, 2003; Barnes et al., 2007). Ба більше, було описано посилення *in vitro* тонузу кишечника у морських свинок і тонузу матки у кролів (Barnes et al., 2007).

Гепарино-подібний комплекс із квіток мав *in vivo* антикоагулянтні і фібринолітичні властивості у тварин після внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення (Kudriashov et al., 1990; Kudriashov et al., 1991).

Ізольований ругозин D показав *in vitro* високу здатність зв'язуватися із бичачим сироватковим альбуміном (Beart et al., 1985; ESCOP, 2003).

## **Фармакологічна активність *Petroselinum crispum***

*Протидіабетичний та антиоксидантний ефекти.* Водні екстракти *Petroselinum sativum* були випробувані на щурах, які хворіли на діабет. Рослинний препарат значно знижував показники глюкози у плазмі крові і рівні малондіальдегіду (MDAm) та значно підвищував показники рівня інсуліну, печінкової піруват-кінази (L-PK) і загальний антиоксидантний потенціал (TAC) у групі лікування порівняно з контрольною групою. Спостерігалось значне збільшення маси підшлункової залози, розмірів островків Лангерганса та покращання гістологічної архітектури (Nasser et al., 2016).

*Нефропротекторна дія.* Захисна дія екстракту петрушки на нирки вивчалася у пацюків зі штучно викликаним перериванням вагітності. Результати підтвердили, що спиртовий екстракт *Petroselinum crispum* знижував дисфункцію нирок, викликану простадин-індукованим перериванням вагітності, та, таким чином, може бути використаний для зменшення набряку, викликаного простогландінами (Rezazad & Farokhi, 2014).

*Антистресова активність.* У пацюків зі стресовим ураженням слизової оболонки шлунка було

виявлено, що петрушка сприяє зниженню стрес-індукованого ураження органу за рахунок активації клітинної антиоксидантної захисної системи.

У пацюків, які отримували петрушку, спостерігалося підвищення рівня глутатіону у тканинах, а також підвищення активності супероксид дисмутази та каталази (Akinci et al., 2017).

**Антиканцерогенна активність.** Був досліджений вплив екстракту кореня петрушки на синтез ДНК, метаболічну та цитотоксичну активність доброякісних та злоякісних клітин молочної залози. Клітинні лінії MCF7 та MCF12A інкубувалися та аналізувалися з різними концентраціями екстракту кореня петрушки. У дозах 0.01 мкг/мл-100 мкг/мл токсичного впливу на обидві клітинні лінії не спостерігалося. Доза, яка викликала токсичні ефекти в обох клітинних лініях, була 500 мкг/мл. 10, 50, 100 та 500 мкг/мл розведення петрушки проявили значне гальмування до 80% синтезу ДНК, хоча тільки за дози 500 мкг/мл спостерігалося значне зниження метаболічної активності клітин: 63% – у клітинах MCF7 та 75% – у клітинах MCF12A.

Таким чином, антипроліферативна дія кореня петрушки проявилася в обох лініях клітин (Schröder et al., 2017).

### **Фармакологічна активність *Apium graveolens***

**Жарознижувальна дія.** Жарознижувальна дія *Apium graveolens* була досліджена на білих лабораторних мишах. Екстракти *Apium graveolens* готували в розчинниках із різною полярністю: ефір, хлороформ, етил ацетат, н-бутанол та вода. Із метою вивчення антипірогенного ефекту мишам давали 12% суспензію дріжджів. Результати показали, що екстракти листя *Apium graveolens* знижали або усували підвищення температури після введення 12% суспензію дріжджів (Bursac et al., 2006).

**Гепатозахисна активність.** Було виявлено, що метаноловий екстракт насіння *A. graveolens* чинив значущу дію проти ураження печінки, викликаного парацетамолом (Singh et al., 1995) і тетрахлоридом вуглецю (Ahmed et al., 2002). Екстракт *A. graveolens* порівняно із силімарином у дозозалежний спосіб пригнічував зростання різних маркерів гепатотоксичності, включаючи аспартат трансаміназу, аланін трансаміназу, лужну фосфатазу, альбумін і загальний білок. Гістопатологічні дослідження також продемонстрували відмінність структурних змін тканин печінки, викликаних парацетамолом.

Інше дослідження показало, що прийом із їжею селери, а також цикорію і ячменю знижує підвищені сироваткові рівні печінкових ферментів, загальний холестерин, тригліцериди і поліпшує ліпідний про-

філь за дієти, багаті на холестерин (Abd ElMaged et al., 2011).

**Антиоксидантна активність.** *A. graveolens* містить фенольні сполуки, які виступають антиоксидантами (Jung et al., 2011).

Досліджували антиоксидантну активність листя селери (Karafs leaf) (шляхом поглинання радикальної активності 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу [DPPH]) і виявили, що воно є сильним природнім антиоксидантом, що пригнічує процес окиснення (Nagella et al., 2012).

Цю дію можна пояснити антиоксидантними сполуками у складі селери, які включають L-триптофан і похідні метоксифеніл хроманону (Momin et al., 2002).

В іншому дослідженні вивчали органічні та неорганічні екстракти селери і виявили, що обидва екстракти добре знешкоджують ОН- і DPPH-радикали. Досліди *in vivo* із токсичністю, індукованою  $CCl_4$ , також показали значущий захисний ефект (Popovic et al., 2006).

**Ларвіцидна та протимоскітна активність.** Олія насіння селери має сильні ларвіцидні, адультицидні і репелентні властивості проти личинок *Aedes aegypti*, переносників геморагічної лихоманки денге (Kumar et al., 2014) Інше дослідження показало, що протимоскітна активність олії селери (із 5% ваніліном) мала кращу репелентну активність за низку комерційних репелентів (Tuetun et al., 2005).

**Антиканцерогенна активність.** Неполярний екстракт кореня і бульб *A. graveolens* протестували проти клітинних ліній лімфобластної лейкемії SEMC7H2. Цей екстракт показав значущу цитотоксичність (Zidorn et al., 2005).

**Антидіабетична активність.** Антидіабетичну активність водного екстракту насіння селери тестували у щурів, хворих на діабет. Було встановлено, що інтраперитонеальне введення цього екстракту змінює ліпідний профіль (Roghani et al., 2007).

**Антизапальна активність.** Антизапальну активність селери досліджували на моделі запалення вух мишей, індукованого кротонною олією. Результати показали, що протизапальна активність була у сім разів нижча за протизапальну активність індометацину. Механізм антизапальної активності може бути пояснений інгібіторною дією активного компоненту апііну на індукований синтазою оксиду азоту (iNOS) синтез оксиду азоту (NO) (Mencherini et al., 2007).

Апіуман, пектиновий полісахарид, який виявляється у селері, також показав пригнічення рівнів інтерлейкіну  $1\beta$  і стимулювання синтезу інтерлейкіну 10, а також зменшення міграції нейтрофілів, що може зумовлювати його протизапальну активність

(Ovodova et al., 2009). Стебла селери також мають значну антизапальну активність через присутність полярних складників у водному екстракті (Lewis et al., 1985).

**Антимікробна активність.** *A. graveolens* також показав антимікробну активність проти *Escherichia coli*. Ця активність була більш вираженою у етанолового екстракту проти водного і гексанового екстрактів (Naema et al., 2010).

**Аналгізуюча активність.** Етаноловий екстракт насіння селери також показав значну аналгізуючу активність у тесті корчів, викликаних оцтовою кислотою, і в експериментах за методом гарячої пластинки (Atta et al., 1998). Цей аналгізуючий ефект селери пояснюють впливом селери на цитохром P450, рівень якого у печінковому гомогенаті був зниженим (Jakovljevic et al., 2002).

**Антивиразкова активність.** Етаноловий екстракт насіння селери показав значущий протекторний ефект для виразок шлунка, індукованих індометацином і цитодеструктивними засобами (80% етанол, 0,2 М NaOH і 25% NaCl). Результати тесту оцінювали шляхом біохімічного і гістопатологічного аналізу контрольного та обробленого зразків. Екстракт значуще захищає слизову шлунка і пригнічує базальну шлункову секрецію у щурів, імовірно, унаслідок свого антиоксидантного потенціалу, який спричинений присутністю в екстракті антиоксидантних сполук (флавоноїдів, танінів) (Al-Howiriny et al., 2010).

**Спазмолітична активність.** Етаноловий екстракт *A. graveolens* показав значущу спазмолітичну активність. Він пригнічував у дозозалежний спосіб скорочення клубової кишки. Цю дію можна пояснити присутністю флавоноїду апігеніну (Gharib Naseri et al., 2007).

**Вплив на статеву активність.** Було показано захисний ефект екстрактів селери проти тестикулярної токсичності, індукованої вальпроатом натрію. Гістопатологічний аналіз підтвердив ці результати. Відповідальним за цю дію може бути апігенін, що є основним компонентом такого екстракту (Hamza et al., 2007).

Захисну дію *Apium* також вивчали за хімічно індукованого ураження яєчок у щурів. Було виявлено, що селера має позитивний ефект на відновлення яєчників і сексуальну функцію (Kooti et al., 2014; Madkour, 2014; Kooti et al., 2014).

**Антитромбоцитарна активність.** *A. graveolens* показав потужну антитромбоцитарну активність. Цей ефект спричинений умістом в екстракті апігеніну. Апігенін пригнічує агрегацію тромбоцитів, викликану колагеном, аденозин дифосфатом (АДФ) і арахідоною кислотою. Крім того, апігенін також

пригнічував агрегацію клітин крові, індукованою колагеном-АДФ (Teng et al., 1988).

**Гіпохолестеринемічна активність.** Водно-спиртовий екстракт селери (*A. graveolens*) досліджували щодо впливу на профілі ліпідів у щурів, які отримували дієту, багату на холестерин. Результати показали, що в експериментальній групі проти контролю селера значно знижувала рівні холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїну низької щільності (Kooti et al., 2014; Tsi et al., 1995).

Механізм гіпохолестеринемічної активності пояснюють впливом на секрецію жовчних кислот, а також присутністю в екстракті полярних сполук із групою цукру/амінокислоти (Tsi et al., 2000).

**Кардіотонічна активність.** Було показано, що апігенін, ізольований із селери, пригнічував скорочення аортального кільця, викликаного сукупним накопиченням кальцію у середовищі з високим рівнем калію. Таке розслаблення грудної аорти можна пояснити супресорним ефектом селери на іони кальцію як через потенціал-залежні, так і рецептор-залежні кальцієві канали (Ko et al., 1991).

В іншому дослідженні похідне 3-бутид фталиду, ізольоване із селери, показало значну кардіотонічну активність. Він діє через пригнічення залежного від кальцію і незалежного від кальцію вивільнення глутатіону із синапсом. Також у моделі загального ішемічного-реперфузійного ураження мозку щурів він знижує вміст оксиду азоту і активність синтази оксиду азоту. На додачу до цього він також значуще пригнічує експресію індукованого протеїну синтази оксиду азоту (Zhang et al., 1999).

Сік селери також досліджували при кардіотоксичності у щурів, індукованої доксорубіцином. Вимірювали вміст редукованого глутатіону, активність каталази, ксантиноксидази та інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки і гемолізаті крові. Результати показали кардіопротекторний ефект проти групи з токсичним впливом доксорубіцину (Kolarovic et al., 2009).

**Огляд доступних доклінічних даних *Galium verum* стосовно трав'яної речовини, трав'яного препарату та їхніх складників**

**Антистресова активність.** Антистресовий захисний потенціал водно-спиртового екстракту *Galium verum* був продемонстрований на пацюках лінії Wistar, у яких анакінетичний стрес викликали довготривалою іммобілізацією та темрявою. Додавання екстракту *Galium verum* викликало важливі морфологічні модифікації, які відповідно стимулювали секреторну активність щитоподібної залози та яєчників у пацюків (Roman et al., 2013).

**Антимікробна активність.** *Rhodococcus equi* є факультативною внутрішньоклітинною бактерією, яка викликає тяжку пневмонію у жеребців. У дослідженні оцінювалася антимікробна активність *Gallium* проти *R. equi* як потенційно профілактичного та лікувального засобу. *Rhodococcus equi* вирощували у середовищі з різними концентраціями *Gallium nitrate* (GN), з та без надлишку заліза. *Gallium nitrate* значно гальмував зростання та знищував *R. equi*. Цей вплив пригнічувався надлишком заліза. Антимікробний ефект *Galium* залежить від метаболізму заліза. Мишам давали малтолат *Gallii* (GaM), 10 або 50 мг/кг, або дистильовану воду до та після експериментального інфікування *R. equi*. Через шість днів після інфікування визначалася концентрація *R. equi* в органах, а також концентрація *Gallium* у сироватці. Малтолат *Galii* (GaM) абсорбувався в дозозалежній манері, та кількість *R. equi* інфікованих тканин була більша в контрольній групі, ніж у мишей, які отримували GaM. Малтолат *Galii* може грати роль у контролюванні захворювання шляхом пригнічення розмноження великої кількості тканин, уражених *R. equi* заздалегідь до мобілізації внутрішньої та адаптивної імунних відповідей (Harrington et al., 2006).

**Противухлинна активність.** Було виявлено, що діосметин (DGLV), отриманий із *Galium verum L.*, володіє противораковою активністю. У дослідженні вивчався вплив діосметину на тимус U14 мишей. За допомогою флоуцитометрії характеризувалися лімфоцити периферійної крові на основі експресії поверхневих маркерів для клітин Т-хелперів (CD4(+)) та Т-супресорів (CD8(+)).

Сироваткові рівні фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), інтерлейкіну 2 (IL2), інтерлейкіну 10 (IL10) та трансформуючого фактору росту  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), а також клітинну проліферацію визначали імуноферментним методом. Експресія Fas- та Fas-лігандів (FasL) на тимусі визначалася методом аналізу Вестерн-блотинг. Результати показали, що діосметин гальмує фактор некрозу пухлини  $\alpha$  та значно збільшує масу тимусу порівняно з контролем. Також діосметин збільшує рівні IL2 у сироватці та значно знижує рівні TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 та IL10 в дозозалежній манері. Гістологічне дослідження та результати дослідження методом TUNEL (terminal dUTP nick end labeling) показали, що діосметин захищає тканину тимусу проти фактору росту пухлини шляхом пригнічення апоптозу лімфоцитів тимусу. Методом визначення клітинної проліферації було виявлено, що діосметин сприяє більшій кількості лімфоцитів до проліферації. Ба більше, співвідношення CD4(+)/

CD8(+) Т-лімфоцитів значно зросло з 0,69 до 2,29 під час обробки діосметином.

Аналіз імуноблотингу виявив, що експресія Fas та FasL на тимусі була нижчою у мишей, які отримували діосметин порівняно з контролем.

Таким чином, діосметин може гальмувати фактор росту пухлини та захищати клітини тимусу від апоптозу, який викликався фактором росту пухлини, цей механізм залежить від зменшення загибелі клітин у тимусі та проходить по Fas/FasL-залежному шляху (Zhao et al., 2011).

### Огляд доступних доклінічних даних *Linaria vulgaris* стосовно трав'яної речовини, трав'яного препарату та їхніх складників

**Діуретична активність.** Здатність сухих спиртових екстрактів *Linaria vulgaris* посилювати діурез характерна для всіх екстраційних форм *Linaria vulgaris*. При цьому за перші три години дослідження виділяється більший об'єм сечі, ніж за наступний час експерименту. Виходячи із цього, можна зробити висновок, що біологічно активні речовини рослини мають максимальний ефект у перші три години після введення. Максимальний об'єм виділеної сечі був отриманий під час введення екстракту з листя *Linaria vulgaris* і становив близько 5 мл за весь час експерименту, що перевищує об'єм рідини, виділеної під впливом екстракту хвоща польового у два рази, і можна порівняти із цим показником для екстракту брусниці (4,8 мл). Екстракти стебел та плодів *Linaria vulgaris* проявили найменшу активність (Vrchovská et al., 2008).

Згідно з результатами іншого дослідження, екстракт сухий із трави льонку звичайного у дозі 100 мг/кг виявляв діуретичний ефект (66,7% від активності фуросеміду); у дозі 50 мг/кг – помірний діуретичний ефект (35,3% від активності фуросеміду). Визначення антиексудативної активності проводилося на моделі карагенінового набряку (Krutskykh, 2017).

**Вплив на екскрецію іонів  $Ca^{2+}$  та  $K^+$ .** Найбільший вплив на екскрецію іонів калію мають екстракти квіток, трави та листя льонку звичайного. Найбільша інтенсивність виведення іонів калію спостерігалася з 4-ї до 6-ї години експерименту. Для екстракту з квіток вона становила 4 887 мг/л. Таким чином, екстракт квіток льонку звичайного посилює екскрецію калію, що дає змогу рекомендувати до застосування при гіперкаліємії.

Під час вивчення впливу екстрактів льонку звичайного на екскрецію натрію було виявлено, що всі досліджувані екстракти рослини посилюють виведення іонів натрію. Найбільший вплив на їх екскрецію мають екстракти квіток, трави та листя льонку звичайного. За шість годин експерименту під їхньою

дією вивільняється відповідно 0,32, 0,47 та 0,59 мг іонів натрію, що значно перевищує кількість іонів, які вивільняються під дією екстракту хвощу польового (0,2 мг). Таким чином, екстракти льонку звичайного посилюють екскрецію натрію, що дає змогу віднести їх до салуретиків та можливо рекомендувати до використання при гіпертонічній хворобі.

**Гемостатична активність.** Найбільшу активність має екстракт із квіток льонку звичайного. Він подовжує час згортання крові на 30,9%. Активність екстрактів із трави та інших частин рослини не перевищує 15% (Vrchovská et al., 2008).

Під час визначення показників впливу сухого екстракту з трави льонку звичайного на згортання крові (препарат порівняння – амінокапронова кислота) всі дози сухого екстракту, що досліджувалися, виявляли гемостатичну активність: доза 100 мг/кг – на рівні препарату порівняння (97,6% від активності амінокапронової кислоти), а дози 50 мг/кг та 25 мг/кг – на рівні, який наближається до активності препарату порівняння (64,9% та 53,7% відповідно) (Krutskykh, 2017).

**Антимікробна активність.** Виявлено антимікробну активність спиртових та ліпофільних екстрактів із трави льонку звичайного. Спиртовий екстракт із трави рослини проявляє антибактеріальну активність у відношенні *S. aureus* та *E. coli*. У розведенні 1:50 гальмується розмноження всіх досліджуваних мікроорганізмів за винятком *C. albicans*. За збільшення розведення препарату антимікробна активність не проявляється. Хлороформний екстракт у розведенні 1:10 повністю затримує зростання досліджуваних мікроорганізмів за винятком *E. coli*. У розведенні 1:20 екстракт пригнічує зростання тільки *S. aureus*. За екстракції чотирьоххлористим вуглецем у розведенні 1:50 пригнічує зростання *S. aureus*. За збільшення розведення препарату антимікробна активність не проявляється. Найбільш чутливим до впливу ліпофільних екстрактів виявився золотистий стафілокок, зростання якого пригнічується за розведення 1:50 (Vrchovská et al., 2008).

**Антиексудативна активність.** Під час дослідження антиексудативної активності трави льонку звичайного (препарат порівняння – диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг) було встановлено, що всі досліджувані дози екстракту трави сухого льонку звичайного виявляли антиексудативний ефект (відносно контролю): 37,9% (100 мг/кг); 43,2% (50 мг/кг); 40,7% (25 мг/кг) (Krutskykh, 2017).

**Огляд доступних доклінічних даних *Calendula officinalis* стосовно трав'яної речовини, трав'яного препарату та їхніх складників**

**Загоєння ран.** Процес загоєння ран включає кілька окремих фаз, за яких інформація про нові кровоносні судини (ангіогенез) відіграє важливу роль. У тесті на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону (ХАО) із використанням інкубованих курячих яєць ліофілізована холодна водна, інфузія квіток календули давала значний ангіогенний ефект, причому кількість мікросудин у підрахунку на оброблені секції тканини була значно вищою за кількість судин у контролі ( $p < 0,0001$ ). Гіалуронан, роль якого відома у передачі інформації, упорядкуванні і міграції новоутворених капілярів, був відзначений у всіх ХАО під дією календули, а у необроблених ХАО він не виявлявся. Високий рівень неоваскуляризації, відзначений у оброблених ХАО, дослідники пояснили впливом екстракту квіток календули, основними складниками якого були флавоноїди (Patrick et al., 1996).

Сухий 70%-етаноловий (Е) і водний (А) екстракти квіток календули після місцевого нанесення як 5% мазі пришвидшували загоєння хірургічних ран у щурів; ступінь епітеліалізації становила 73% (Е) і 65% (А) на 5-ту добу та 90% (Е) і 88% (А) – на 10-ту добу проти 60% і 79% у контрольних тварин, у яких наносили тільки розчини-носії. В аналогічних дослідженнях додавання алантоїну до мазі збільшувало ефект екстрактів; на добу 14 проти 70% у контролів і 79% проти одного алантоїну ступінь загоєння становила 80% із А + Е, і 90% із А + Е + алантоїну у співвідношенні 2:2:1 ( $p < 0,01$ ) (Klouchek-Popova et al., 1982), цитовано у Hänsel et al., 1992).

Місцеве нанесення мазі з календули мало кращий вплив на епітеліалізацію штучних ран (*Staphylococcus epidermidis*) у щурів у поєднанні з коренем комфрі, прополісом і медом (Perri de Carvalho et al., 1991).

Мазь із календули (яка містила 5% сухого екстракту) пришвидшувала загоєння експериментальних ран у телят буфало (Ansari et al., 1997), цит. ESCOP, 2003).

Через різну структуру шкіри у людини і тварин ці дані слід тлумачити з обережністю (Wissinger-Gräfenhahn U, 2000).

**Протизапальна дія.** Протизапальний ефект квіток календули показали у тесті з кротоною олією у мишей, де екстракт  $\text{CO}_2$  давав більш виражене пригнічення набряку за 70% водно-спиртовий екстракт (Della Loggia et al., 1994). Найбільш активна речовина у кротоновій олії – це фарадіол, його молярна активність співставна з активністю індометацину. Ефіри фарадіолу менш активні приблизно на 50%, а вільні моноли (такі як таракостерол, лупеол) менш активні за діоли (Zitterl-Eglseer et al., 1997).

Глікозиди ізораментину 3, виділені з квіток календули, пригнічують ліпоксигеназу (ключовий фер-

мент у синтезі лейкотриєнів) у цитозолі легень щурів у концентрації  $1,5 \times 10^{-5}$  М (Bezakova et al., 1996).

Ukiya et al. (2006) досліджували десять три-терпенових глікозидів олеананового типу з квіток *Calendula officinalis*. Вісім тритерпенів показали значну протизапальну активність при ТРА-індукованому запаленні вуха мишей.

**Антимікробна активність.** Ефірна олія пригнічувала ріст *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*. Цю активність пояснюють дією терпенових спиртів і терпенових лактонів (Janssen et al., 1986).

Ефірна олія також виявляє слабку фунгіцидну активність проти шкірних грибків, таких як *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton concentricum* та *Epidermophyton floccosum* (Hänsel et al., 1992).

Фракція з флавоноїдами, виділена з листя, пригнічувала ріст *Sarcina lutea*, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* і *Candida monosa*, причому сапоніни ефективності не показали (Tarle et al., 1989). Водорозчинні компоненти спиртових екстрактів виявляли активність проти *Staphylococcus aureus* (Dumenil et al., 1989). Антимікробна активність проти кількох бактерій також була задокументована при інфузіях із DER 1:10 (Gasiorowska, 1983, цит. Hänsel et al., 1992).

Метаноловий екстракт показав слабку активність проти періодонтопатичних бактерій, продукт декокції показав ще меншу активність (Iauk et al., 2003). Порівняно з розчином NaF і натрій лаурилсульфатом екстракт квіток календули не чинив антимікробної дії на біоплівки і оральні мікроорганізми, отримані від дітей (Modesto, 2000).

**Антивірусна активність.** Настоянка квіток календули пригнічувала реплікацію вірусу простого герпесу, вірусів грипу A2 і грипу APR-8 *in vitro* (Bogdanova et al., 1970), проте водний екстракт не показав активності (May et al., 1978). Хлороформний екстракт пригнічував реплікацію ВІЛ-1 у гостро інфікованих лімфоцитарних клітин Molt-4 *in vitro*. Хлороформний екстракт також пригнічував активність зворотної транскриптази ВІЛ-1 у дозозалежний спосіб (Kalvatchev et al., 1997).

**Імуностимуляційна дія.** Полісахаридна фракція з календули (молекулярна вага у діапазоні 25000–500000) показала значущу імуностимуляцію гранулоцитів – за результатами карбон-кліренс тесту (Wagner et al., 1985).

Ізольовані полісахариди з квіток календули стимулювали фагоцитоз у гранулоцитах людини (Varljen et al., 1989).

Amirghofran et al. (2000) виявили, що екстракт квіток календули не чинив прямої мітогенної дії на лімфоцити і тимоцити людини.

**Протипухлинна дія.** Монодесмозиди Арвенозиди В і D *in vitro* чинять цитотоксичну дію на клітини HeLa, В 16-меланомні клітини, фібробласти 3Т3 і людські 2002-клітини (Quetin-Leclerque et al., 1992). Тритерпени, такі як фарадіол і таракостерол, пригнічують експериментальну промоцію пухлин, а отже, вважаються інгібіторами росту пухлин (Yasukawa et al., 1996).

Дієтичний лютеїн із квіток календули підвищував латентність пухлини і пригнічував ріст пухлин молочної залози у мишей (Chew et al., 1996), Park et al., 1998).

Два тритерпени з квіток календули показали цитотоксичний ефект відносно раку прямої кишки, лейкемії і клітин меланоми (Ukiya et al., 2006).

Спазмогенна та спазмолітична активність. Фракціонування за активності водно-спиртового екстракту квіток календули показало, що спазмолітична активність була зосереджена в органічній фракції, тоді як водна фракція чинила значну спазмогенну дію, чутливу до атропіну (Bashir et al., 2006).

**Гепатопротекторна активність.** Екстракт календули (рідкий екстракт DER 1:1, розчинник – етанол 70%) досліджували у печінки щурів, інтоксикованих  $CCl_4$ . Екстракт календули знижував гепатоцитоліз на 28% проти контролю, знижував гістологічні зміни, а також модифікації ферментів і стеатозні зміни печінки (Rusu et al., 2005).

**Антиоксидантна активність.** Бутанолова фракція квіток календули показала значну активність щодо нейтралізації вільних радикалів і антиоксидантну дію (Cordova et al., 2002; Herold et al., 2003).

**Висновки. Комплексна дія фітозасобу зумовлена синергічними ефектами біологічно активних речовин його складу. Препарат нормалізує ритмічність секреції та співвідношення гонадотропних гормонів, регулює перебіг другої фази менструального циклу, усуває гормональний дисбаланс між естрадіолом та прогестероном, виявляє виражену дію на залозисту тканину й строму молочної залози, яєчників та матки, виявляє антипроліферативні та протизапальні властивості. Засіб сприяє розм'якшенню капсули кістозних утворень і зниженню їх напруги за рахунок активної резорбції їх умісту, розсмоктуванню безболісних щільних вузлів у молочних залозах, зменшує реакцію молочних залоз на зміну гормонального фону, пов'язано з фазами менструального циклу.**

**Фітопрепарат характеризується такими ефектами: протизапальна дія (за рахунок фармакологічно активних речовин календули лікарської,**



підмаренника справжнього, лабазника шестилопастного); бактерицидна дія (за рахунок фармакологічно активних речовин календули лікарської); спазмолітична активність (за рахунок фармакологічно активних речовин петрушки городньої та лабазника шестилопастного); безпечна дія (за рахунок фармакологічно активних речовин підмаренника справжнього та лабазника шестилопастного); гемостатична дія (за рахунок фармакологічно активних речовин підмаренника справжнього та лабазника шестилопастного); гіпотензивна активність (за рахунок фармакологічно активних речовин календули лікарської та льонку звичайного); депуративна активність (за

рахунок фармакологічно активних речовин підмаренника справжнього та селери пахучої); діуретична дія (за рахунок фармакологічно активних речовин льонку звичайного, петрушки городньої, селери пахучої, лабазника шестилопастного та підмаренника справжнього); седативна дія (за рахунок фармакологічно активних речовин підмаренника справжнього та календули лікарської); кардіотонічна активність (за рахунок фармакологічно активних речовин календули лікарської); потогінні властивості (виявляють фармакологічно активні речовини лабазника шестилопастного); протиалергічна активність (фармакологічно активні речовини селери пахучої).

## ЛІТЕРАТУРА

- Abd El-Mageed N.M. (2011). Hepatoprotective effect of feeding celery leaves mixed with chicory leaves and barley grains to hypercholesterolemic rats. *Pharmacognosy magazine*, 7(26), 151–156. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.80675>
- Abou Khalil, N.S., Abou-Elhamd, A.S., Wasfy, S.I., El Mileegy, I M., Hamed, M.Y., & Ageely, H.M. (2016). Antidiabetic and Antioxidant Impacts of Desert Date (*Balanites aegyptiaca*) and Parsley (*Petroselinum sativum*) Aqueous Extracts: Lessons from Experimental Rats. *Journal of diabetes research*, 2016, 8408326. <https://doi.org/10.1155/2016/8408326>
- Ahmed, B., Alam, T., Varshney, M., & Khan, S. A. (2002). Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. *Journal of ethnopharmacology*, 79(3), 313–316. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00392-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00392-0)
- Akıncı, A., Eşrefoğlu, M., Taşlıdere, E. & Ateş, B. (2017). Petroselinum Crispum Is Effective in Reducing Stress-Induced Gastric Oxidative Damage. *Balkan Medical Journal*, 34, 53–59. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2015.1411>
- Al-Howiriny, T., Alsheikh, A., Alqasoumi, S., Al-Yahya, M., ElTahir, K., & Rafatullah, S. (2010). Gastric antiulcer, antisecretory and cytoprotective properties of celery (*Apium graveolens*) in rats. *Pharmaceutical biology*, 48(7), 786–793. <https://doi.org/10.3109/13880200903280026>
- Amirghofran, Z., Azadbakht, M., & Karimi, M.H. (2000). Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 167–172. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00234-8)
- Ansari M.A., Jadon N.S., Singh S.P., Kumar A., & Singh H. (1997). Effect of *Calendula officinalis* ointment, charmil and gelatin granules on wound healing in buffaloes – a histological study. *Indian Vet J*, 74, 594–597. cited in ESCOP (2003)
- Atta, A.H., & Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 60(2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00137-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00137-2)
- Barnaulov O.D., Kumkov A.V., Khalikova N.A., Kozhina I.S., & Shukhobodskij B.A. (1977). Chemical composition and primary evaluation of the properties of preparations from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim flowers. *Rastit Resur*, 13, 661–669.
- Barnes J., Anderson L.A., & Phillipson J.D. (2007). Herbal Medicines. 3rd ed. *Pharmaceutical Press*, London, 432–424.
- Bashir S., Janbaz K.H., Jabeen Q., Gilani A.H. (2006). Studies on the spasmogenic and spasmolytic activities of *Calendula officinalis* flowers. *Phytotherapy Res.*, 20, 906–910.
- Beart, J.E., Lilley, T.H., & Haslam, E. (1985). Plant polyphenols – secondary metabolism and chemical defence: Some observations. *Phytochemistry*, 24(1), 33–38. DOI:10.1016/S0031-9422(00)80802-X.
- Bespalov V.G., Limarenko A.Y., & Voitenkov B.L. (1992). Anticarcinogenic, antitumor and modulating properties of dropwort *Filipendula ulmaria* flower decoction. *Khim Farm Zh*, 26, 59–61.
- Bezakova L., Masterova I., Paulikova I., & Psenak M. (1996). Inhibitory activity of isorhamnetin glycosides from *Calendula officinalis* on the activity of lipoxigenase. *Pharmazie*, 51, 126–127.
- Bogdanova N.S., Nikolaeva I.S., Scherbakova L.I., Tolstova T.I., Moskalenka N.Yu., & Pershin G.N. (1970). A study into antiviral properties of *Calendula officinalis*. *Farmakol Toksikol*, 33, 349–355. (Cited in: Blaschek W., 2006)
- Bursać M., Popović M., Mitić R., Jakovljević V. & Kaurinović B. (2006). Antipyretic Effect of Celery (*Apium graveolens*.) Extracts in Mice. *Pharmaceutical Biology*, 44(8), 581–584, DOI: 10.1080/13880200600896801.
- Chew, B.P., Wong, M.W., & Wong, T.S. (1996). Effects of lutein from marigold extract on immunity and growth of mammary tumors in mice. *Anticancer research*, 16(6B), 3689–3694.
- Cordova, C.A., Siqueira, I.R., Netto, C.A., Yunes, R.A., Volpato, A.M., Cechinel Filho, V., Curi-Pedrosa, R., & Creczynski-Pasa, T.B. (2002). Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. *Redox report : communications in free radical research*, 7(2), 95–102. <https://doi.org/10.1179/135100002125000325>
- Csedő K., Monea M., & Esianu S. (1993). The antibiotic activity of *Filipendula ulmaria*. *Planta Med*, 59, A675.
- Della Loggia, R., Tubaro, A., Sosa, S., Becker, H., Saar, S., & Isaac, O. (1994). The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta medica*, 60(6), 516–520. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959562>
- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (2023). [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsites.nsf/all/shlist?opendocument&query=%F2%E0%E7%E0%EB%EE%EA>

Dumenil, G., Chemli, R., Balansard, C., Guiraud, H., & Lallemand, M. (1980). Etude des propriétés antibactériennes des fleurs de souci *Calendula officinalis* L. et des teintures mères homéopathiques. de *C. officinalis* L. et *C. arvensis* L. [Evaluation of antibacterial properties of marigold flowers (*Calendula officinalis* L.) and mother homeopathic tinctures of *C. officinalis* L. and *C. arvensis* L. (author's transl)]. *Annales pharmaceutiques francaises*, 38(6), 493–499.

ESCOMP Monographs 2nd ed. *Filipendulae ulmariae herba* – Meadowsweet. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003, 157–161.

Gasiorowska I., Jachimowicz M., Patalas B., Mlynarczyk A. (1983). The use of *Calendula officinalis* in the treatment of periodontopathies. *Czas Stomatol*, 36: 307–311, (cited in Hänsel R *et al.*, 1992).

Gharib-Naseri, M.K., Pilehvaran, A. & Shamansouri, N. (2007). Investigating the spasmolytic activity of celery (*Apium Graveolens*) leaf hydroalcoholic extract on rat's ileum. *KAUMS J (FEYZ)*, 11, 1–7.

Halkes, B., Beukelman, C., Kroes, B., van den Berg, A., Labadie, R.P., van Dijk, H., (1997a). *In vitro* immunomodulatory activity of *Filipendula ulmaria*. *Phytother. Res.* 11, 518–520.

Halkes, B., Beukelman, C., Kroes, B., Van den Berg, A., Van Dijk, H., Labadie, R.P., 1997b. A strong complement inhibitor from the flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 7, 79–82.

Halkes, S.B.A. (1998). *Filipendula ulmaria*: a study on the immunomodulatory activity of extracts and constituents. Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie.

Hamza, A.A., & Amin, A. (2007). *Apium graveolens* modulates sodium valproate-induced reproductive toxicity in rats. *Journal of experimental zoology. Part A, Ecological genetics and physiology*, 307(4), 199–206. <https://doi.org/10.1002/jez.357>

Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G., editors. (1992). *Calendula*. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th ed. Band 6, Drogen P-Z. Berlin. Springer-Verlag.

Harrington, J.R., Martens, R.J., Cohen, N.D., & Bernstein, L.R. (2006). Antimicrobial activity of gallium against virulent *Rhodococcus equi* *in vitro* and *in vivo*. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 29(2), 121–127.

Herold, A., Cremer, L., Calugăru, A., Tamaş, V., Ionescu, F., Manea, S., & Szegli, G. (2003). Antioxidant properties of some hydroalcoholic plant extracts with antiinflammatory activity. *Roumanian archives of microbiology and immunology*, 62(3-4), 217–227.

Hopchuk E.N. (2010). Peredmenstrualnyi syndrom – osnovni etiopatohenetychni aspekty ta suchasna terapiia fitopreparatom Tazalok™ [Premenstrual syndrome – main etiopathogenetic aspects and modern therapy with herbal medicine Tazalok™]. *Zdorovie zhenshchiny*, 3(49), 145–148.

Hryshchenko O.V., Abdullaev, O.V., & Dolenko, S.A. (2009). Ultrazvukova diahnozyka ta kompleksne likuvannia dyfuznoi fibrozno-kistoiznoi mastopatii u zhinok reproduktyvnoho viku [Ultrasound diagnosis and complex treatment of diffuse fibrocystic mastopathy in women of reproductive age]. *Zdorovie zhenshchiny*, 9, 134–136.

Iauk, L., Lo Bue, A. M., Milazzo, I., Rapisarda, A., & Blandino, G. (2003). Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytotherapy research: PTR*, 17(6), 599–604. <https://doi.org/10.1002/ptr.1188>

Jakovljevic, V., Raskovic, A., Popovic, M., & Sabo, J. (2002). The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 27(3), 153–156. <https://doi.org/10.1007/BF03190450>.

Janssen, A.M., Chin, N.L., Scheffer, J.J., & Baerheim Svendsen, A. (1986). Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceutisch weekblad. Scientific edition*, 8(6), 289–292. <https://doi.org/10.1007/BF02280052>

Jung, W.S., Chung, I.M., Kim, S.H., Kim, M.Y., Ahmad, A., & Praveen, N. (2011). *In vitro* antioxidant activity, total phenolics and flavonoids from celery (*Apium graveolens*) leaves. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(32), 7022–7030.

Kalvatchev, Z., Walder, R., & Garzaro, D. (1997). Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 51(4), 176–180. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(97\)85587-4](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(97)85587-4)

Kazazi F., Halkes S.B.A., Quarles van Ufford H.C., Beukelman C.J., & Van den Berg A.J.J. (2009). Inhibition of xanthine oxidase activity by *Filipendula* species. *Planta Med*, 75, 903.

Klouchek-Popova, E., Popov, A., Pavlova, N., & Krūsteva, S. (1982). Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from *Calendula officinalis*. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 8(4), 63–67.

Ko, F.N., Huang, T.F., & Teng, C.M. (1991). Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochimica et biophysica acta*, 1115(1), 69–74. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(91\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0304-4165(91)90013-7)

Kolarovic, J., Popovic, M., Mikov, M., Mitic, R., & Gvozdenovic, L. (2009). Protective effects of celery juice in treatments with Doxorubicin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 14(4), 1627–1638. <https://doi.org/10.3390/molecules14041627>

Kooti, W., Ali Akbari, S., Asadi-Samani, M., Ghadery, H. & Ashtary-Larky, D. (2015). A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*, 1, 48–59.

Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Asadi-Samani, M., Ahangarpour, A., Zamani, M., Amirzargar, A. & Hardani, A. (2014). The effect of Halcoholic extract of celery leaves on the delivery rate (fertilization and stillbirths), the number, weight and sex ratio of rat off spring. *Advances in Environmental Biology*, 8, 824–830.

Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Asadi-Samani, M., Ahangarpour, A., Abadi, M.N.A., Afrisham, R. & Dashti, N. (2014). The effects of hydro-alcoholic extract of celery on lipid profile of rats fed a high fat diet. *Advances in Environmental Biology*, 8, 325–330.

Kooti, W., Mansouri, E., Ghasemiboroon, M., Harizi, M., & Amirzargar, A. (2014). Protective effects of celery (*Apium Graveolens*) on testis and cauda epididymal spermatozoa in rat. *Iranian journal of reproductive medicine*, 12(5), 365–366.

Krutskykh A.A. (2017). Farmakohnostychnye doslidzhennia lonku zvychainoho *Linaria vilgaris* Mill travy. [Pharmacognostic study of *Linaria* common *Linaria vilgaris* Mill herb]. (Candidate's thesis). Zaporizhzhia. (Ukr)

Kudriashov, B.A., Ammosova, I.M., Liapina, L.A., Osipova, N.N., Azieva, L.D., Liapin, G. Iu, & Basanova, A.V. (1991). Geparin iz tavolgi viazolistnoi, ego svoistva [Heparin from the meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) and its properties]. *Izvestia Akademii nauk SSSR. Seriya biologicheskaya*, (6), 939–943.

Kudriashov, B.A., Liapina, L.A., & Azieva, L.D. (1990). Soderzhanie heparinopodobnogo antikoagulianta v tsvetkakh tavolgi viazolistnoï [The content of a heparin-like anticoagulant in the flowers of the meadowsweet (*Filipendula ulmaria*)]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 53(4), 39–41.

Kumar, S., Mishra, M., Wahab, N., & Warikoo, R. (2014). Larvicidal, Repellent, and Irritant Potential of the Seed-Derived Essential oil of *Apium graveolens* Against Dengue Vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Frontiers in public health*, 2, 147. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00147>

Lamaison, J.L., Carnat, A., & Petitjean-Freytet, C. (1990). Teneur en tanins et activité inhibitrice de l'élastase chez les Rosaceae [Tannin content and inhibiting activity of elastase in Rosaceae]. *Annales pharmaceutiques francaises*, 48(6), 335–340.

Lewis, D., Tharib, S.M., & Veitch, G. (1985). The Anti-inflammatory Activity of Celery *Apium graveolens* L. (Fam. Umbelliferae). *Int J Crude Drug Res.*, 23, 27–32.

Madkour N.K. (2014). Beneficial role of celery oil in lowering the di(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular damage. *Toxicology and industrial health*, 30(9), 861–872. <https://doi.org/10.1177/0748233712464808>

May, G., & Willuhn, G. (1978). Antivirale Wirkung wässriger Pflanzenextrakte in Gewebekulturen [Antiviral effect of aqueous plant extracts in tissue culture]. *Arzneimittel-Forschung*, 28(1), 1–7.

Mencherini, T., Cau, A., Bianco, G., Della Loggia, R., Aquino, R.P., & Autore, G. (2007). An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves: structure of the major constituent, apiin, and its anti-inflammatory properties. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 59(6), 891–897. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.6.0016>

Miyamoto, K., Kishi, N., Koshiura, R., Yoshida, T., Hatano, T., & Okuda, T. (1987). Relationship between the structures and the antitumor activities of tannins. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 35(2), 814–822. <https://doi.org/10.1248/cpb.35.814>

Modesto, A., Lima, K. C., & de Uzeda, M. (2000). Effects of three different infant dentifrices on biofilms and oral microorganisms. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 24(3), 237–243.

Momin, R.A., & Nair, M.G. (2002). Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. seeds. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 9(4), 312–318. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00131>

Naema, N.F., Dawood, B., & Hassan, S. (2010). Iraqi Medicinal Plants For Their Spasmodic And; Antibacterial Activities. *Journal Of Basrah Researches (Sciences)*, 36(6).

Nagella, P., Ahmad, A., Kim, S.J., & Chung, I.M. (2012). Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 34(2), 205–209. <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.592534>

Ovodova R.G., Golovchenko V.V., Popov S.V., Popova G.Y., Paderin N.M., Shashkov A.S. (2009). Chemical composition and anti-inflammatory activity of pectic polysaccharide isolated from celery stalks. *Food Chem.*, 114, 610–615.

Park, J.S., Chew, B.P., & Wong, T.S. (1998). Dietary lutein from marigold extract inhibits mammary tumor development in BALB/c mice. *The Journal of nutrition*, 128(10), 1650–1656. <https://doi.org/10.1093/jn/128.10.1650>

Patrick, K.F., Kumar, S., Edwardson, P.A., & Hutchinson, J.J. (1996). Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 3(1), 11–18. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(96\)80004-3](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(96)80004-3)

Perri de Carvalho P.S., Tagliavini D.G., Tagliavini R.L. (1991). Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de calêndula e da associação de confei, própolis e mel em feridas infectadas - Estudo clínico e histológico em ratos. *Rev Cienc Biomed*, 12, 39–50, (cited in Blaschek W *et al.*, 2006)

Popović, M., Kaurinović, B., Trivić, S., Mimica-Dukić, N., & Bursać, M. (2006). Effect of celery (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with carbon tetrachloride. *Phytotherapy research : PTR*, 20(7), 531–537. <https://doi.org/10.1002/ptr.1871>

Quetin-Leclercq, J., Elias, R., Balansard, G., Bassleer, R., & Angenot, L. (1992). Cytotoxic activity of some triterpenoid saponins. *Planta medica*, 58(3), 279–281. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961456>

Rezazad, M., & Farokhi, F. (2014). Protective effect of *Petroselinum crispum* extract in abortion using prostadin-induced renal dysfunction in female rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, 4(5), 312–319.

Roman I, & Puica C. (2013). Effects of Anakinetic Stress and Galium verum Extract on the Thyroid and Ovary Morphology in Wistar Rats. *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*, 70, 167–169.

Roughani, M., Tourandokht, B., Amin, A.A., & Touri, R.A. (2007). The Effect of Administration of *Apium Graveolens* Aqueous Extract on the Serum Levels of Glucose and Lipids of Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 9, 177–181.

Rusu, M.A., Tamas, M., Puica, C., Roman, I., & Sabadas, M. (2005). The hepatoprotective action of ten herbal extracts in CCl4 intoxicated liver. *Phytotherapy research: PTR*, 19(9), 744–749. <https://doi.org/10.1002/ptr.1625>

Schröder, L., Koch, J., Mahner, S., Kost, B. P., Hofmann, S., Jeschke, U., Haumann, J., Schmedt, J., & Richter, D. U. (2017). The Effects of *Petroselinum Crispum* on Estrogen Receptor-positive Benign and Malignant Mammary Cells (MCF12A/MCF7). *Anticancer research*, 37(1), 95–102. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11294>

Singh, A., & Handa, S.S. (1995). Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 49(3), 119–126. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01291-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01291-5)

Tarasenko L.V., Sinityn P.V., Poliakova L.I., Lymarieva A.A., Galkin O.Yu., Havrylenko D.M., ... & Reznikov O.H. (2011). Doslidzhennia antyestrogennoi aktyvnosti fitopreparatu Tazalok [Study of the anti-estrogenic activity of the herbal preparation Tazalok]. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 6(25), 30–35.

Tarle D., & Dvorzak I. (1989). Antimicrobial substances in Flos Calendulae. *Farm Vestn (Ljubljana)*, 40, 117–120, (cited in Blaschek W. *et al.*, 2006)

Tatarchuk T.F., & Kalihina L.V. (2009). Novi napriamky u likuvanni syndromu peredmenstrualnoi napruhy [New directions in the treatment of premenstrual tension syndrome]. *Zdorovie zhenshchiny*, 3(39), 47–49.

Teng C., Lee L., Ko F., & Huang T. (1988). Inhibition of platelet aggregation by apigenin from apiumgraveolens. *Asia Pac J Pharmacol.*, 3, 85–89.

Tsi, D., & Tan, B.K. (2000). The mechanism underlying the hypocholesterolaemic activity of aqueous celery extract, its butanol and aqueous fractions in genetically hypercholesterolaemic RICO rats. *Life sciences*, 66(8), 755–767. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00646-3](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00646-3)

Tsi, D., Das, N.P., & Tan, B.K. (1995). Effects of aqueous celery (*Apium graveolens*) extract on lipid parameters of rats fed a high fat diet. *Planta medica*, 61(1), 18–21. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957990>

Tuetun, B., Choochote, W., Kanjanapothi, D., Rattanachanpichai, E., Chaithong, U., Chaiwong, P., Jitpakdi, A., Tippawangkosol, P., Riyong, D., & Pitasawat, B. (2005). Repellent properties of celery, *Apium graveolens* L., compared with commercial repellents, against mosquitoes under laboratory and field conditions. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 10(11), 1190–1198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01500.x>

Ukiya, M., Akihisa, T., Yasukawa, K., Tokuda, H., Suzuki, T., & Kimura, Y. (2006). Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. *Journal of natural products*, 69(12), 1692–1696. <https://doi.org/10.1021/np068016b>

Varljen J, Lipták A, & Wagner H. (1989). Structural analysis of a rhamnoarabinogalactan and arabinogalactans with immunostimulating activity from *Calendula officinalis*. *Phytochem.*, 28, 2379–2383.

Vrchovská V., Spilková J., Valentão P., Sousa C., Andrade P.B. & Seabra R.M. (2008) Assessing the antioxidative properties and chemical composition of *Linaria vulgaris* infusion, *Natural Product Research*, 22(9), 735–746, DOI: 10.1080/14786410601132360.

Wagner H., Proksch A., Riess-Maurer I., Vollmar A., Odenthal S., Stuppner H., Jurcic K. (1985). Immunostimulating action of polysaccharides (heteroglycanes) from higher plants. *Arzneimittelforschung*, 35, 1069–1075.

Wissinger-Gräfenhahn U. (2000). Medicinal aspects of extract from *Calendula* flowers for topical application. *Z. Phytother.*, 21, 143–146.

Yasukawa, K., Akihisa, T., Oinuma, H., Kasahara, Y., Kimura, Y., Yamanouchi, S., Kumaki, K., Tamura, T., & Takido, M. (1996). Inhibitory effect of Di- and trihydroxy triterpenes from the flowers of compositae on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation in mice. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 19(10), 1329–1331. <https://doi.org/10.1248/bpb.19.1329>

Zhang J., Peng X., Wei G., & Su D. (1999). NBPA: A cerebral ischaemic protective agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 26, 845–846.

Zhao, R., Chen, Z., Jia, G., Li, J., Cai, Y., & Shao, X. (2011). Protective effects of diosmetin extracted from *Galium verum* L. on the thymus of U14-bearing mice. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 89(9), 665–673. <https://doi.org/10.1139/y11-058>

Zidorn, C., Jöhner, K., Ganzera, M., Schubert, B., Sigmund, E.M., Mader, J., Greil, R., Ellmerer, E.P., & Stuppner, H. (2005). Polyacetylenes from the Apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2518–2523. <https://doi.org/10.1021/jf048041s>

Zitterl-Eglseer, K., Sosa, S., Jurenitsch, J., Schubert-Zsilavec, M., Della Loggia, R., Tubaro, A., Bertoldi, M., & Franz, C. (1997). Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). *Journal of ethnopharmacology*, 57(2), 139–144. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00061-5)

Стаття надійшла до редакції 22.05.2023

Стаття прийнята до друку 10.07.2023

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Електронна адреса для листування з автором:**  
[aniramovna@gmail.com](mailto:aniramovna@gmail.com)