

УДК 615.322.011:615.453.6:582.517]:616.33/34-085

Євгеній САМОЙЛОВ

аспірант кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, пр. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (med.jur.ev@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-1438-9067

SCOPUS: 59216853700

Валерія ГНАТЮК

доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, пр. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Бібліографічний опис статті: Самойлов Є., Гнатюк В. (2024). Гепатопротекторні властивості фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 37–47, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-37>

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ АЙРУ

Актуальність. Печінка є головним органом метаболізму ксенобіотиків та біотрансформації лікарських засобів і схильна до їх токсичного впливу. Рослинні лікарські засоби вважаються найменш токсичними та відіграють важливу роль у лікуванні захворювань печінки. Кореневища лепехи звичайної використовуються на світовому ринку як засоби для лікування запальних захворювань порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи та ін. Впродовж останніх років з метою раціонального використання природного ресурсу та збереження ареалу виду почалися активні дослідження екстрактів наземної частини рослини, а саме листя, яке за хімічним складом діючих речовин не поступається кореневищам.

Мета дослідження – дослідити гепатопротекторні властивості фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру на тлі гострого парацетамолового ураження печінки.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 24 білих нелінійних щурах, які були розподілені на 4 групи: інтактний контроль, контрольна патологія – гострий парацетамоловий гепатит, дослідна група – тварини, які отримували суспензію фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру; 4 група – група порівняння – щури, яким вводили суспензію таблеток «Силібор». Гепатопротекторні властивості дослідної композиції оцінювали шляхом проведення морфологічних та біохімічних досліджень. Під час біохімічного дослідження визначали показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і системи антиоксидатного захисту (САЗ) у гомогенатах тканин печінки.

Результати дослідження. Лікувально-профілактичне введення дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру позитивно впливало на тканини печінки: у 33% тварин стан печінкової паренхіми не відрізнявся від інтактних, зберігався радіальний рисунок печінкових балок, накопичення глікогену; були відсутні ознаки некрозу, запальної реакції, білкової та жирової дистрофії гепатоцитів, гемокапілярних розладів. У інших тварин дослідної групи прояви вакуольної і жирової дистрофії гепатоцитів були значно зменшені порівняно з тваринами без лікування, також були відсутні ознаки некрозу, запальна реакція відсутня або мала залишковий характер, не візуалізувалися гемокапілярні розлади та проліферація дуктул, у цитоплазмі збільшена наявність глікогену. Під час розрахунку потужності гістохімічних реакцій шляхом візуальної (бальної) оцінки визначено, що у тварин дослідної групи виразність вакуольної дистрофії, некротичних змін із запальною реакцією, порушення балкового рисунку була достовірно менша ніж у тварин групи контролю і порівняння. Нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру виявляє антиоксидантні властивості, що підтверджується зменшенням кількості продуктів перекисного окиснення ліпідів (ТБК-РП) та покращанням стану САЗ (підвищення рівня СОД, каталази, відновленого глутатіону) стосовно контролю.

Висновки. Досліджувана фармацевтична композиція у вигляді таблеток на основі сухого екстракту листя айру виявляє потужні гепатопротекторні властивості, що дозволяє рекомендувати її для комплексного лікування захворювань печінки й шлунково-кишкового тракту, особливо пов'язаних із прийомом анальгетиків-антипіретиків і нестероїдних протизапальних препаратів.

Ключові слова: гепатопротекція, *Ascorus calamus* L., екстракт рослинної сировини, гепатотоксичність, медикаментозне ураження печінки.

Yevhenii SAMOILOV

Graduate Student of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (med.jur.ev@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-1438-9067

SCOPUS: 59216853700

Valeriia HNATIUK

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

To cite this article: Samoilov Ye., Hnatiuk V. (2024). Hepatoprotektivni vlastyvoli farmatsevychnoi kompozytsii u formi tabletok na osnovi suchoho ekstrakta lystia aira [Hepatoprotective properties of the pharmaceutical composition in the form of tablets based on the dry extract of *Acorus calamus* leaves]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 37–47, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-37>

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF TABLETS BASED ON THE DRY EXTRACT OF ACORUS CALAMUS LEAVES

Relevance. The liver is the main organ of metabolism of xenobiotics and the biotransformation of medicines and is prone to their toxic effects. Herbal medicines are considered the least toxic and play an important role in the treatment of liver diseases. The rhizomes of the *Acorus calamus* are used on the world market as a means for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity, gastrointestinal tract, respiratory system, etc. In recent years, in order to rationally use the natural resource and preserve the range of the species, active research has been started on the extracts of the terrestrial part of the plant, namely the leaves, which are not inferior to the rhizomes in terms of the chemical composition of active substances.

The aim of the study – to investigate the hepatoprotective properties of a pharmaceutical composition in the form of tablets based on a dry extract of *Acorus calamus* leaves against the background of acute paracetamol damage to the liver.

Materials and methods. The study was carried out on 24 white non-linear rats, which were divided into groups: intact control, control pathology – acute paracetamol hepatitis, experimental group – animals that received a suspension of a pharmaceutical composition in the form of tablets based on a dry extract of *Acorus calamus* leaves; group 4 – the comparison group – rats that were injected with a suspension of “Silibor” tablets. Hepatoprotective properties of the experimental composition were evaluated by conducting morphological and biochemical studies. During the biochemical study, indicators of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant defense system (ADS) were determined in liver tissue homogenates.

Research results. Therapeutic and prophylactic administration of the experimental pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of *Acorus calamus* leaves has a positive effect on liver tissue: in 33% of animals, the state of the liver parenchyma did not differ from intact ones, the radial pattern of the liver beams, glycogen accumulation was preserved; there were no signs of necrosis, inflammatory reaction, protein and fatty dystrophy of hepatocytes, hemocapillary disorders. In other animals of the experimental group, the manifestations of vacuolar and fatty dystrophy of hepatocytes were significantly reduced compared to animals without treatment, there were also no signs of necrosis, the inflammatory reaction was absent or had a residual character; hemocapillary disorders and proliferation of ductules were not visualized, and the presence of glycogen in the cytoplasm was increased. When calculating the power of histochemical reactions by visual (score) assessment, it was determined that the expressiveness of vacuolar dystrophy, necrotic changes with an inflammatory reaction, violation of the beam pattern in the animals of the experimental group was significantly lower than in the animals of the control and comparison groups. A new pharmaceutical composition in the form of tablets based on a dry extract of the leaves of a castor shows antioxidant properties, which is confirmed by a decrease in the number of products of lipid peroxidation (TBK-RP) and an improvement in the state of SAZ (increase in the level of SOD, catalase, reduced glutathione) compared to the control.

Conclusion. The researched pharmaceutical composition in the form of tablets based on a dry extract of *Acorus calamus* leaves shows powerful hepatoprotective properties, which allows it to be recommended for the complex treatment of liver and gastrointestinal tract diseases, especially associated with the use of analgesics-antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: hepatoprotection, *Acorus calamus* L., plant extract, hepatotoxicity, drug-induced liver damage.

Вступ. Актуальність. Печінка є головним органом метаболізму ксенобіотиків та біотрансформації лікарських засобів і схильна до їх токсичного впливу (Datta, 2023). Моніторинг побічної дії ліків, що здійснюється у світі та в Україні протягом останніх років, істотно розширив знання лікарів та науковців про можливі ускладнення фармакотерапії, зокрема

про гепатотоксичну дію ліків (Gurley, 2022; Думенко, 2020). Понад 1000 лікарських засобів, хімічних речовин, лікарських трав і харчових добавок спричиняють її пошкодження, щороку реєструється до 45% випадків гепатотоксичності під дією лікарських препаратів, що є найбільш поширеною причиною вилучення з обігу схвалених до застосування лікарських

засобів (Rani, 2024; Gurley, 2022; Левада, 2017). Протитуберкульозні, антибактеріальні, цитостатичні, гормональні і нестероїдні протизапальні лікарські засоби є найчастішими причинами токсичного ураження печінки (Singh, 2024; Datta, 2023).

Рослинні лікарські засоби вважаються найменш токсичними та відіграють важливу роль у лікуванні захворювань печінки. На сьогодні використовують 28 видів лікарських рослин, які входять до лікарських зборів для лікування хвороб печінки та гепатобілярної системи, а саме: плоди розторопші плямистої, листя артишоку, суцвіття цмину піщаного, пижми, корені кульбаби, цикорію, трава деревію, звіробою та ін. (Datta, 2023; Токарчук, 2019). Активно продовжується пошук і дослідження нової рослинної лікарської сировини – екстрактів куркуми (Кутепов, 2023; Khan, 2019), кореня солодки (Заремба, 2021), листя цiateї гігантської (Kiran, 2012), засобів на основі ресвератролу (Rani, 2024; Zaichenko, 2023).

Однією із рослин, яка вже широко використовується на світовому ринку, є лепеха, або айр звичайний (Khwaikram, 2018). В Україні та світі офіційною лікарською рослинною сировиною лепехи є кореневища (Zhao, 2023). Екстракти із кореневища айру чинять протизапальний, антибактеріальний, протипухлинний фармакологічні ефекти, входять до складу лікарських засобів для лікування запальних захворювань порожнини рота («Стоматофіт», «Фітодент»), шлунково-кишкового тракту (таблетки «Вікаір» і «Вікалін», настоянка «Поліфітол», рослинні збори «Гастрофіт» і «Детоксифіт»), дихальної системи (збір «Бронхофіт»), як тонізуючі засоби у разі фізичних перевантажень, стресів та у комплексній терапії астеничних станів (комплексні препарати «Імунофі», «Вігор», «Святогор»). Але всі ці лікарські засоби містять у своєму складі виключно кореневища лепехи. Тому з метою раціонального використання природного ресурсу та збереження ареалу виду останніми роками почалися активні дослідження екстрактів наземної частини рослини, а саме листя (Assagaf, 2024; Naran, 2024, Деримедвідь, 2020), які за хімічним складом діючих речовин не поступаються кореневищам (Яременко, 2018).

Беручи до уваги фармакологічний потенціал *Asogus salamus L.* та відсутність на фармацевтичному ринку лікарських препаратів із цієї рослинної сировини, на кафедрі заводської технології ліків НФаУ (м. Харків) під керівництвом проф. О.А. Рубан була розроблена фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру звичайного (Andryushayev, 2024; Рубан, 2023), яка і стала об'єктом нашого дослідження.

Мета дослідження – дослідити гепатопротекторні властивості фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру на тлі гострого парацетамолового ураження печінки.

Матеріали та методи. Дослідження проводили протягом 7 днів на 24 білих нелінійних щурах, які були розподілені на 4 дослідні групи по 6 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль – тварини щоденно отримували внутрішньошлунково 0,9% розчин натрію хлориду (Розчин для інфузій «Натрію хлорид» ТОВ «Юрія-Фарм», UA/8331/01/01) в дозі 1 мл/кг; 2 група – контрольна патологія – гострий парацетамоловий гепатит – щурам щоденно внутрішньошлунково вводили розчин парацетамолу в дозі 1000 мг/кг («Парацетамол-Дарниця» ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», UA/4369/01/03) (Kiran, 2012), 3 група – дослідна група – тварини, які на тлі щоденного введення розчину парацетамолу в дозі 1000 мг/кг внутрішньошлунково отримували суспензію фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру в дозі 30 мг/кг (Рубан, 2023); 4 група – група порівняння – щури, які на тлі щоденного введення розчину парацетамолу в дозі 1000 мг/кг отримували внутрішньошлунково суспензію таблеток «Силібор» («Силібор» Фармацевтична компанія «Здоров'я», UA/5114/01/01) в дозі 50 мг/кг силімарину (Kiran, 2012).

Протягом експерименту щури перебували у вивірї за температури 20–25°C, вологості не більш 50%, у стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. Для внутрішньошлункового введення розчинів використовувався орогастральний зонд. Виведення всіх щурів з експерименту проводили на другий день після останнього введення парацетамолу під тіопенталовим наркозом (ліофілізат для розчину для ін'єкцій «Тіопентал» ПАТ «Київмедпрепарат», UA/3916/01/01).

Гепатопротекторні властивості фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру оцінювали шляхом проведення морфологічного та біохімічного досліджень.

Під час морфологічного дослідження зразки тканини печінки фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Зрізи товщиною 6–7 мкм отримували зі сформованих блоків за допомогою санного мікротому, монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином, реактивом Шиффа з періодною кислотою (ШК-реакція за Мак-Манус) для виявлення глікогену (контроль – амілаза слини). Зрізи для ідентифікації загальних

ліпідів фарбували суданом IV (1, 2) (Горальський, 2015). Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Ступінь виразності певних морфологічних ознак вивчали шляхом візуальної (бальної) оцінки потужності гістохімічних реакцій: 1) вакуольна дистрофія (0 балів – ознака відсутня; 1 бал – виявляється в окремих групах гепатоцитів, у печінковій часточці без порушень рисунку тканини; 2 бали – охоплює дрібні зони печінкової часточки без виразного порушення рисунку тканини; 3 бали – охоплює $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ печінкової часточки, супроводжується виразним порушенням рисунку тканини; 4 бали – дифузне ураження всієї печінкової часточки з повним порушенням рисунку печінкових балок); 2) некротичні зміни із запальною реакцією (0 балів – ознака відсутня; 1 бал – некротичні зміни нечисленних гепатоцитів централобулярно, відсутність клітин запалення; 2 бали – одиничні централобулярні некрози з помірною запальною клітинною інфільтрацією; 3 бали – одиничні централобулярні та перипортальні некрози з помірною запальною клітинною інфільтрацією; 4 бали – місткоподібні некрози з виразною запальною клітинною інфільтрацією); 3) порушення балкового рисунку (0 балів – ознака відсутня; 1 бал – порушення виявляються на одиничних дрібних ділянках у окремих зонах печінкової часточки; 2 бали – порушення до $\frac{1}{3}$ розміру різних печінкових часточок; 3 бали – порушення до $\frac{1}{2}$ розміру різних печінкових часточок; печінкової часточки; 4 бали – порушення до $\frac{2}{3}$ розміру і більше різних печінкових часточок).

Під час біохімічного дослідження визначали показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидатного захисту (САЗ) у гомо-

генатах тканин печінки. Вміст реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП), супероксиддисмутази (СОД), каталази, відновленого глутатіону (ВГ) розраховували за значеннями оптичної щільності дослідних та контрольних проб, що були визначені спектрофотометрично (Aguilar Diaz De Leon, 2020; Левченко, 2010).

Усі втручання та евтаназію тварин проводили відповідно до положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Женевської конвенції «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990) та згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001). Керівництво з догляду та використання лабораторних тварин затверджено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 02.10.2020 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу ANOVA (one-way), у порівнянні вибірок – критерій Манна-Уїтні за рівня імовірності $p \leq 0,05$ (Голованова, 2017). Для статистичної обробки використовувалась програма Statistica 6.0.

Результати дослідження. За результатами світлової мікроскопії печінка інтактних щурів мала типову будову, притаманну цьому виду тварин (рис. 1).

Сполучнотканинні прошарки між часточками не виражені. Межі часточок визначалися за тріадами – портальними трактами (зони проходження гілок печінкової артерії, зворотної вени та жовчної протоки). Самі зони тріад вузькі. Тяжи гепатоцитів (печінкові балки) у часточках мали чітку радіальну спрямованість. Гепатоцити в різних відділах печінкових часточок були характерної форми та розміру, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень, які видні у світловій

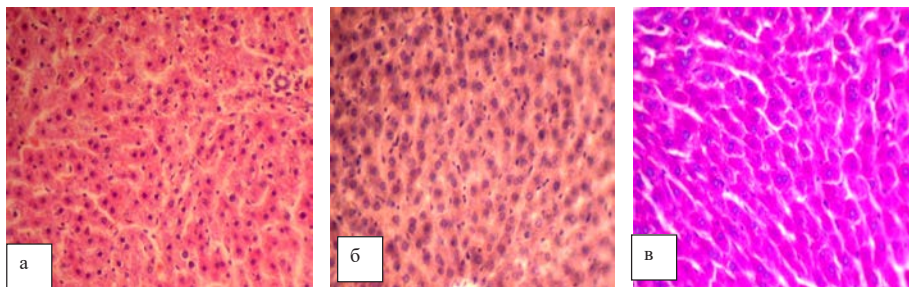


Рис. 1. Печінка інтактного щура: а) гематоксилін-еозин, б) судан IV-гематоксилін, в) ШК-реакція за Мак-Манус-гематоксилін, x200

мікроскопії. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розміщені, містили 1–2 ядра. Кількість двоядерних гепатоцитів візуально достатня. Внутрішньочасточкові гемокапіляри помірно розширені, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Зоряни ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера) без особливостей (рис. 1а). Фарбування суданом не виявило наявності жиру у цитоплазмі клітин (рис. 1б). ШПК-реакція показала, що цитоплазма гепатоцитів рівномірно та щільно заповнена дрібними гранулами глікогену (рис. 1в).

Після введення впродовж 7 днів парацетамолу дозою 1000 мг/кг у печінці щурів групи контрольної патології виявлено ознаки великогніздової білкової (гідропічної) і мозаїчної дрібнокрапельної жирової дистрофії гепатоцитів (рис. 2).

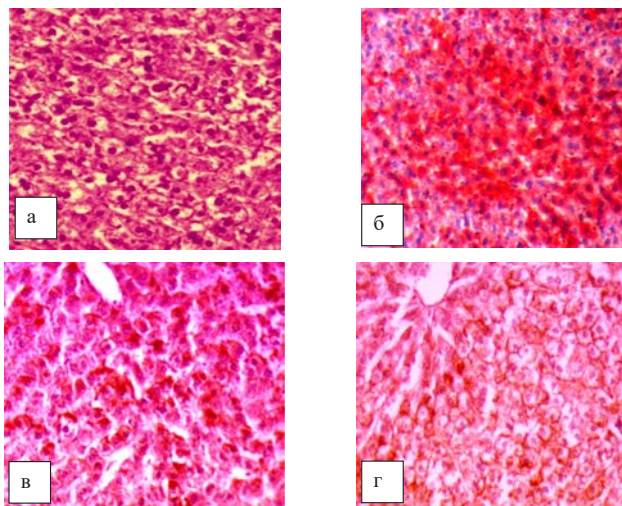


Рис. 2. Печінка щура після введення парацетамолу: а) гематоксилін-еозин, б) судан IV-гематоксилін, в-г) ШПК-реакція за Мак-Манус-гематоксилін. а – x250, б-г x200

У місцях найбільш вираженої дистрофії відзначено порушення радіального балкового рисунка, синусоїдальні гемокапіляри стиснуті і погано визначалися (рис. 2а). Цитоплазма частини клітин одночасно заповнена різними за розміром вакуолями з нерівними контурами та переважно дрібнокрапельними, чітко контурованими округлими включеннями, які давали чітку реакцію на жир (рис. 2б). У разі фарбування реактивом Шиффа з періодною кислотою (ШПК-реакція) виявлено виразне зменшення гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів. Здебільшого гранули або повністю зникали з цитоплазми клітин, або були розташовані по краю її (рис. 2в-г).

Виявлені різні за об'ємом зони некрозу від обмежених центролобулярних до містоподібних, які

об'єднують різні судинні структури, із запальною інфільтрацією лімфоцитарними клітками, проникненням клітин інфільтрату вглиб паренхіми часточок (рис. 3а-б).

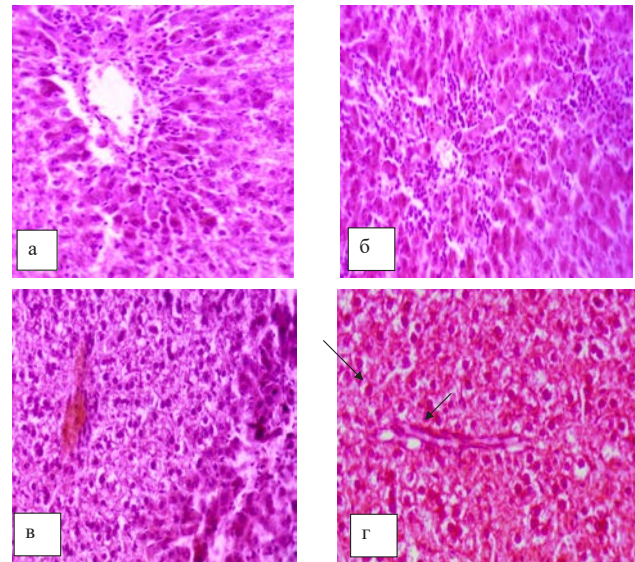


Рис. 3. Печінка щура після введення парацетамолу. Гематоксилін-еозин, а-в – x200, г – x250

Як правило, у таких зонах ознаки вакуольної дистрофії клітин відсутні. У деяких з цих зон спостерігали ацидофільну дегенерацію частини гепатоцитів, наявність тілець Каунсільмена, появу клітин у стані поділу. Значна частина гепатоцитів цих зон гіпертрофована, клітини Купфера активовані і проліферують, збиральні вени виразно повнокровні (рис. 3в). В деяких часточках візуалізувалася проліферація жовчних протоків як у межах порталних трактів, так і на межі їх з паренхімою, а також у глибині часточок у вигляді новостворених дуктул (рис. 3г). У зоні порталних трактів спостерігали різної виразності запальну клітинну реакцію.

Лікувально-профілактичне введення суспензії дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру позитивно вплинуло на стан печінкової паренхіми щурів з індукованою парацетамолом патологією. У 2 із 6 щурів мікроскопічно стан печінкової паренхіми наближено до інтактного контролю: зберігається типовий балковий рисунок, відсутні ознаки вакуольної дистрофії гепатоцитів, практично відсутня запальна реакція у зоні порталного тракту, не візуалізувалися ознаки некрозу (рис. 4а). Зберігається фізіологічне накопичення глікогену (рис. 4б), відсутня реакція на жир у цитоплазмі клітин (рис. 4в).

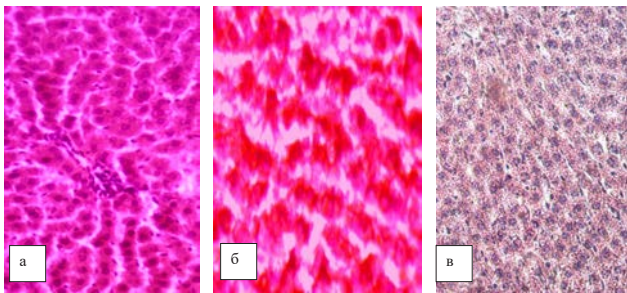


Рис. 4. Печінка щура після введення дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листа айру:
а) гематоксилін-еозин, x200; б) ШІК реакція за Мак-Манус-гематоксилін, x100;
в) судан IV-гематоксилін, x200.

У решти щурів виразно зменшені прояви вакуольної дистрофії гепатоцитів, типовий радіальний рисунок печінкових балок спостерігали на значно більших ділянках часточок. Ознаки некрозу відсутні, запальна реакція відсутня або мала залишковий характер (рис. 5а). Гемокліплярні розлади, як правило, не візуалізувалися. В одному випадку простежена проліферація дуктул (рис. 5б).

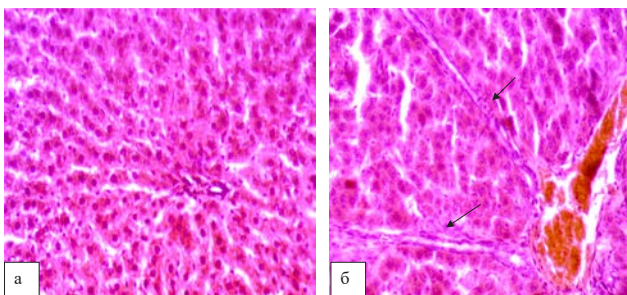


Рис. 5. Печінка щура після введення дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листа айру. Гематоксилін-еозин. x250

У гепатоцитах зменшено виразність жирової дистрофії (рис. 6а), збільшена наявність глікогену (рис. 6б).

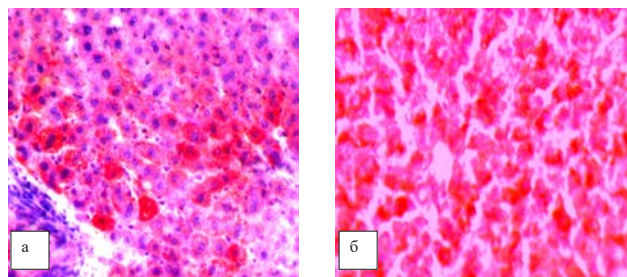


Рис. 6. Печінка щура після введення дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листа айру:
а) судан IV-гематоксилін, x200; б) ШІК реакція за Мак-Манус-гематоксилін, x100

Аналогічне за режимом введення лікарського препарату-порівняння «Силібор» на основі сухого екстракту розторопші плямистої менш показово вплинуло на виразність вакуольної дистрофії гепатоцитів (рис. 7а), відновлення балкового рисунка печінкової паренхіми. В гепатоцитах ще доволі помітні ознаки накопичення жиру (рис. 7б), знижено вміст глікогену (рис. 7в), водночас у 84% тварин відсутні прояви некрозу, зменшена запальна реакція, візуалізувалися ознаки проліферації дуктул (рис. 7г).

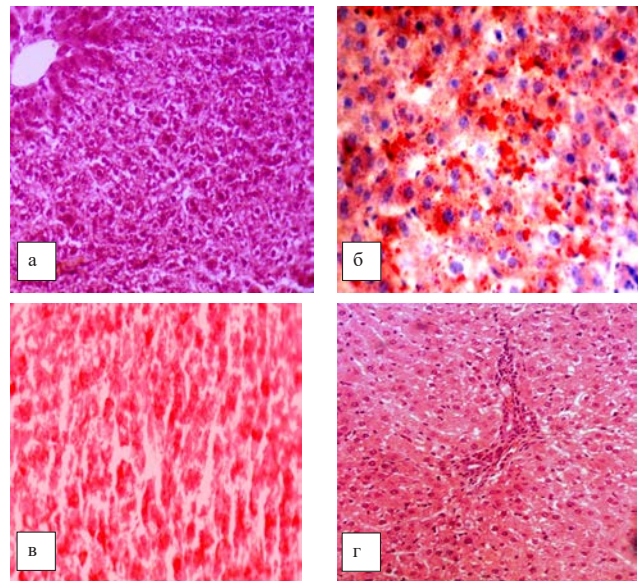


Рис. 7. Печінка щура після введення препарату-порівняння «Силібор» (а, г – гематоксилін-еозин, б – судан IV-гематоксилін, в – ШІК реакція за Мак-Манус-гематоксилін; а – x250; б – x400; в – x100; г - x200)

Ступінь виразності вакуольної дистрофії, запальної реакції із некротичними змінами і порушення балкового рисунка визначали відповідно до балів (табл. 1).

Разом з морфологічним було проведено біохімічне дослідження гомогенатів тканин печінки (табл. 2).

Обговорення результатів. Гепатопротектори – це лікарські препарати, які відновлюють роботу гепатоцитів, нормалізують антиоксидантні процеси, чинять протизапальний ефект (Datta, 2023; Герасименко, 2020). Отримані результати продемонстрували, що введення широко вживаного анальгетика-напіретика парацетамолу у високих дозах призводить до гострого ураження печінки, що проявляється порушенням метаболічних процесів (розвивається великогніздова білкова і мозаїчна дрібнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів, знижується накопи-

Таблиця 1

Вплив дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру на виразність патологічних змін у печінці щурів на тлі гострого парацетамолового ураження печінки

Дослідні групи	Показники, бали		
	Вакуольна дистрофія	Некротичні зміни із запальною реакцією	Порушення балкового рисунка
Інтактний контроль	0	0	0
Контрольна патологія – гострий гепатит	3,67±0,21*	3,16±0,31*	3,67±0,21*
Дослідна група – екстракт листя айру 30 мг/кг	1,33±0,42*#	0,83±0,31*#	0,67±0,21*#
Група порівняння – силімарин 50 мг/кг	2,67±0,21*#&	1,0±0,45*#	2,67±0,21*#&

Примітка: * $p < 0,05$ стосовно інтактного контролю; # $p < 0,01$ контрольної патології; & $p < 0,02$ стосовно дослідної групи

Таблиця 2

Вплив дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру на показники ПОЛ і САЗ у гомогенатах тканин печінки щурів на тлі гострого парацетамолового ураження

Дослідні групи	Показники, од. вимірювання			
	ТБК-РП, мкмоль/(хв·л)	Каталаза, мкмоль/(хв·л)	СОД, %	ВГ, мкмоль/г
Інтактний контроль	27,04±2,04	3,95±0,12	27,33±2,89	6,05±0,41
Контрольна патологія – гострий гепатит	43,59±5,21*	2,85±0,12*	16,17±1,25*	4,53±0,50*
Дослідна група – екстракт листя айру 30 мг/кг	28,32±2,82#	3,75±0,12#	24,83±1,78#	5,73±0,18#
Група порівняння – силімарин 50 мг/кг	36,96±5,25	3,57±0,08*#	23,50±3,47	5,12±0,31

Примітка: * $p < 0,05$ стосовно інтактного контролю; # $p < 0,05$ стосовно контрольної патології.

чення глікогену в цитоплазмі гепатоцитів), розвитком запалення (формування зон некрозу, наявність ознак венозної гіперемії) і внутрішньопечінкового холестазу (проліферація жовчних протоків у межах порталних трактів на межі з паренхімою, а також у глибині часточок у вигляді новостворених дуктул), що співпадає з результатами інших наукових досліджень (Sato, 2018; Weiskirchen, 2023; Chidiac, 2023).

Лікувально-профілактичне введення дослідної фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру чинить позитивний вплив на тканини печінки: у 33% тварин стан печінкової паренхіми не відрізнявся від інтактних, зберігався радіальний рисунок печінкових балок, накопичення глікогену. У них були відсутні ознаки некрозу, запальної реакції, білкової та жирової дистрофії гепатоцитів, гемокапілярних розладів. У 67% тварин дослідної групи прояви вакуольної і жирової дистрофії гепатоцитів були значно зменшені порівняно з тваринами без лікування, також були відсутні ознаки некрозу, запальна реакція відсутня або мала залишковий характер, не візуалізувалися гемокапілярні розлади та проліферація дуктул, у цитоплазмі збільшена наявність глікогену. Вищепераховані морфологічні зміни є ознаками наявності у дослідних сполук гепатопротекторних і протизапальних властивостей (Janahmadi, 2023; Samuvel, 2022),

а отже, свідчать, що нова фармацевтична композиція на основі листя айру чинить гепатопротекторну і протизапальну дію.

Позитивні морфологічні зміни були визначені і на тлі введення лікарського препарату-порівняння «Силібор» на основі сухого екстракту розторопші плямистої. При цьому у 50% тварин цієї групи зберігалися ознаки вакуольної і жирової дистрофії гепатоцитів, зниження вмісту глікогену; у 33% щурів були відсутні прояви некрозу, зменшена запальна реакція, але проліферація дуктул. Отримані результати підтвердили наявність у екстрактів розторопші плямистої гепатопротекторних властивостей (Datta, 2023) та обґрунтованість обрання саме цього препарату як препарату порівняння.

Гістологічні результати гепатопротекторного ефекту нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі листя айру були підтверджені і даними розрахунку потужності гістохімічних реакцій шляхом візуальної (бальної) оцінки. Відповідно до отриманих результатів (табл. 1) у тварин дослідної групи виразність вакуольної дистрофії була достовірно ($p < 0,01$) менша ніж у тварин групи контролю і порівняння на 64% і 51% відповідно. Некротичні зміни із запальною реакцією спостерігалися у 3,8 раза рідше у тварин дослідної групи і у 3,2 раза у тварин групи порівняння стосовно щурів без

лікування (група контролю). Відсоток порушення балкового рисунка в паренхімі тварин, які отримували дослідну фармацевтичну композицію у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру, становив лише 18% порівняно з контролем, тоді як у групі порівняння він становив 72% ($p < 0,01$).

Важливим показником, який характеризує гепатопротекторний потенціал рослинних екстрактів, є позитивний вплив на антиоксидантні процеси (Герасименко, 2020; Ококон, 2017). Відповідно до отриманих даних (табл. 2) нова фармацевтична композиція на основі сухого екстракту листя айру виявляє антиоксидантні властивості, що підтверджується зменшенням кількості продуктів ПОЛ на 35% ($p \leq 0,05$) стосовно контролю та покращанням стану САЗ: достовірно підвищувався рівень СОД в 1,5 раза, каталази і відновленого глутатіону – в 1,3 раза стосовно контролю, наближаючись до показників інтактного контролю і перевищуючи показники препарату-порівняння «Силібор».

Також важливим, на нашу думку, є відсутність будь-яких негативних морфологічних і біохімічних змін у 33% тварин дослідної групи, що є не тільки показником гепатопротекторного ефекту, який чинить нова фармацевтична композиція на основі листя айру, а і ознакою відсутності токсичного впливу її складників на стан печінкової паренхіми, бо тривалий час у науковій літературі точиться дискусія щодо можливого негативного впливу екстрактів лепехи на

печінку у зв'язку із присутністю в їх складі α - і β -азарону (Chellian, 2017; Uebel, 2021).

Отже, проведені дослідження продемонстрували наявність у нової фармацевтичної композиції у вигляді таблеток на основі сухого екстракту листя айру гепатопротекторних властивостей, що підтверджено їх здатністю відновлювати функції печінки, чинити протизапальний і антиоксидантний ефекти.

Висновки

1. Застосування нової фармацевтичної композиції у вигляді таблеток на основі сухого екстракту листя айру позитивно впливає на стан паренхіми печінки дослідних тварин, усуваючи ознаки некрозу (100% дослідних тварин), зменшуючи прояви запальної реакції, білкової та жирової дистрофії гепатоцитів, гемокапілярних розладів (67% дослідних тварин); покращує показники перекисного окиснення ліпідів (зменшує кількість продуктів ПОЛ на 35% стосовно контролю) та системи антиоксидантного захисту (підвищує рівень показників в 1,3–1,5 раза стосовно контролю).

2. Визначені гепатопротекторні властивості нової фармацевтичної композиції на основі сухого екстракту листя айру дозволяють рекомендувати її для подальшого вивчення у комплексному лікуванні захворювань печінки й шлунково-кишкового тракту, особливо пов'язаних із прийомом анальгетиків-антипіретиків і нестероїдних протизапальних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- α -Asarone, β -asarone, and γ -asarone: Current status of toxicological evaluation / T. Uebel et al. *Journal of applied toxicology*. 2021. Vol. 41, No. 8. P. 1166–1179. <https://doi.org/10.1002/jat.4112>.
- Acorus calamus: a bio-reserve of medicinal values / A.D. Khwairakpam et al. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2018. Vol. 29, No. 2. P. 107–122. <https://doi.org/10.1515/jbpcp-2016-0132>.
- Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of visualized experiments*. 2020. Vol. 159, 10.3791/61122. <http://dx.doi.org/10.3791/61122>.
- Chellian R., Pandy V., Mohamed Z. Pharmacology and toxicology of α - and β -Asarone: A review of preclinical evidence. 2017. Vol. 32. P. 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.003>.
- Design of three-component essential oil extract mixture from *Cymbopogon flexuosus*, *Carum carvi*, and *Acorus calamus* with enhanced antioxidant activity / H. Assaggaf et al. *Scientific reports*. 2024. Vol. 14, No. 1. P. 9195. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59708-x>.
- Drug-induced liver injury and anti-hepatotoxic effect of herbal compounds: a metabolic mechanism perspective / J. Rani et al. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2024. Vol. 122, 155142. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155142>.
- Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus L.* Genus: A Review / Y. Zhao et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, No. 20. P. 7117. <https://doi.org/10.3390/molecules28207117>.
- Gurley B.J., McGill M.R., Koturbash I. Hepatotoxicity due to herbal dietary supplements: Past, present and the future. *Food and Chemical Toxicology*. 2022. Vol. 169, 113445. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113445>.
- Haran P., Shanmuga, R., Deenadayalan P. Free Radical Scavenging, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity of *Acorus calamus* Leaves Extract Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*. 2024. Vol. 16, No. 3. e55987. <https://doi.org/10.7759/cureus.55987>.
- Hepatoprotective effects of natural drugs: Current trends, scope, relevance and future perspectives / S. Datta et al. *Phytomedicine*. 2023. Vol. 121. 155100. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155100>.
- Khan H., Ullah H., Nabavi S.M. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2019. Vol. 124. P. 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.002>

Kiran P.M., Raju A.V., Rao B.G. Investigation of hepatoprotective activity of *Cyathea gigantea* (Wall. ex. Hook.) leaves against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2012. Vol. 2, No. 5. P. 352–356. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60055-0](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60055-0).

Okokon J.E., Simeon J.O., Umoh E.E. Hepatoprotective activity of the extract of *Homalium letestui* stem against paracetamol-induced liver injury. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 27–36.

Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease / A.S. Chidiac. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023. Vol. 19, No. 5. P. 297–317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>.

Pharmacological and technological studies in the development of table composition with *Acorus calamus* leaf extract / O. Andryushayev et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2024. Vol. 49, No. 3. P. 27–36. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.306558>.

Protective effect of vaginal resveratrol administration on joint tissues in ovariectomized rats: Targeting mTOR and caspase 3 / G. Zaychenko et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 165. P. 115176. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115176>.

Singh D., Khan M.A., Siddique H.R. Unveiling the therapeutic promise of natural products in alleviating drug-induced liver injury: Present advancements and future prospects. *Phytotherapy Research*. 2024. Vol. 38, No. 1. P. 22–41. <https://doi.org/10.1002/ptr.8022>.

Sato K., Meng F., Giang T., Glaser S., Alpini G. Mechanisms of cholangiocyte responses to injury. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 2018. 1864(4 Pt B), 1262–1269. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.06.017>.

Weiskirchen R., Weiskirchen S., Tag C.G., Meurer S.K. Induction of Obstructive Cholestasis in Mice. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2023. 2669, 163–175. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3207-9_9.

Janahmadi Z., Jaberie H., Esmaili A., Nabipour I. Hepatoprotective effects of brown algae *Sargassum boveanum* on bile duct-ligated cholestasis in rats are mediated by modulating NF- κ B/TNF- α and Nrf2/HO-1 gene expression. *Avicenna journal of phytomedicine*, 2023. 13(5), 513–530. <https://doi.org/10.22038/AJP.2023.21970>.

Samuvel D.J., Nguyen N.T., Jaeschke H., Lemasters J.J., Wang X., Choo Y.M., Hamann M.T., Zhong Z. Platanosides, a Potential Botanical Drug Combination, Decrease Liver Injury Caused by Acetaminophen Overdose in Mice. *Journal of natural products*, 2022. 85(7), 1779–1788. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00324>.

Вплив екстракту листя лелехи звичайної (*Acorus calamus L.*) на показники холестази та жовчовидільну функцію печінки за експериментального гепатиту / Л.В. Деримедвідь та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 2. С. 114–121. <https://doi.org/10.33250/14.02.114>.

Герасименко А.М., Агаєва Х.Е. Рослинні гепатопротектори. Моніторинг фітопрепаратів. *Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13–14 листопада 2020 р. Дніпро : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2020. С. 86–90.

Голованова І.А., Белікова І.В., Ляхова Н.О. Основи медичної статистики : навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.

Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навчальний посібник / ред. Л.П. Горальського. Вид. 3-є, випр. і допов. Житомир : Полісся, 2015. 286 с.

Заремба С.Х., Смалюх О.В., Заремба О.В. Ефективність застосування гепатопротекторів у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2021. № 1 (93). С. 67–71. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2021.231939>.

Кутепов М.І., Сайко І.В., Солдатов Д.П. Розробка складу та технології капсул з екстрактами куркуми та кульбаби гепатопротекторної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10–11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 108.

Методи лабораторної клінічної діагностики хвороб тварин : навчальний посібник / В.І. Левченко та ін. ; за ред. В.І. Левченка. Київ : Аграрна освіта, 2010. 437 с.

Побічна дія лікарських засобів як фактор ускладненого перебігу периопераційного періоду / Л.І. Леванда та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 2. Додаток. С. 39–44. <https://doi.org/10.31215/2306-4927>.

Пріоритетні проблеми системи фармаконагляду в формуванні безпеки пацієнтів і лікарняного середовища / Т.М. Думенко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 4. С. 251–259. <https://doi.org/10.33250/14.04.251>.

Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя айру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту / О.А. Рубан та ін. : пат. 153794 Україна : МПК *A61K 9/20* (2006.01), *A61K 36/882* (2006.01), *A61K 47/38* (2006.01), *A61P 1/04* (2006.01), *A01H 5/12* (2018.01); заяв. 28.12.2022 ; опубл. 30.08.2023, Бюл. № 35 (кн. 1). С.4.3.

Токарчук О., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини – природні гепатопротектори. *Стан і перспективи харчової науки та промисловості* : збірник тез доповідей V міжнародної науково-технічної конференції (м. Тернопіль, 10–11 жовт. 2019 р.), Тернопіль, 2019. С. 47–47.

Яременко М.С., Гонтова Т.М. Порівняльний аналіз елементного складу кореневищ та листя лелехи звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27–28 вересня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 57–58.

REFERENCES

Uebel, T., Hermes, L., Hauptenthal, S., Müller, L., & Esselen, M. (2021). α -Asarone, β -asarone, and γ -asarone: Current status of toxicological evaluation. *Journal of applied toxicology: JAT*, 41(8), 1166–1179. <https://doi.org/10.1002/jat.4112>.

Khwaitrakpam, A.D., Damayanti, Y.D., Deka, A., Monisha, J., Roy, N.K., Padmavathi, G., & Kunnumakkara, A.B. (2018). *Acorus calamus*: a bio-reserve of medicinal values. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(2), 107–122. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0132>.

Aguilar Diaz De Leon, J., & Borges, C.R. (2020). Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (159), 10.3791/61122. <http://dx.doi.org/10.3791/61122>.

Chellian, R., Pandey, V., & Mohamed, Z. (2017). Pharmacology and toxicology of α - and β -Asarone: A review of preclinical evidence. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 32, 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.003>.

Assaggaf, H., Jeddi, M., Mrabti, H.N., Ez-Zoubi, A., Qasem, A., Attar, A., Goh, B.H., Tan, S.L., Bouyahya, A., Goh, K.W., & Hachlafi, N.E. (2024). Design of three-component essential oil extract mixture from *Cymbopogon flexuosus*, *Carum carvi*, and *Acorus calamus* with enhanced antioxidant activity. *Scientific reports*, 14(1), 9195. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59708-x>.

Rani, J., Dhull, S. B., Rose, P.K., & Kidwai, M.K. (2024). Drug-induced liver injury and anti-hepatotoxic effect of herbal compounds: a metabolic mechanism perspective. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 122, 155142. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155142>.

Zhao, Y., Li, J., Cao, G., Zhao, D., Li, G., Zhang, H., & Yan, M. (2023). Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus L.* Genus: A Review. *Molecules*, 28(20), 7117. <https://doi.org/10.3390/molecules28207117>.

Gurley, B.J., McGill, M.R., & Koturbash, I. (2022). Hepatotoxicity due to herbal dietary supplements: Past, present and the future. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 169, 113445. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113445>.

Haran, P., Shanmugam, R., & Deenadayalan, P. (2024). Free Radical Scavenging, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity of *Acorus calamus* Leaves Extract Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*, 16(3), e55987. <https://doi.org/10.7759/cureus.55987>.

Datta, S., Aggarwal, D., Sehrawat, N., Yadav, M., Sharma, V., Sharma, A., ... & Wang, H. (2023). Hepatoprotective effects of natural drugs: Current trends, scope, relevance and future perspectives. *Phytomedicine*, 121, Dec. 2023, 155100. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155100>.

Khan, H., Ullah, H., & Nabavi, S.M. (2019). Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 124, 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.002>.

Okokon, J.E., Simeon, J.O., & Umoh, E.E. (2017). Hepatoprotective activity of the extract of *Homalium letestui* stem against paracetamol-induced liver injury. *Avicenna J. Phytomedicine*, 7(1), 27–36.

Chidiac, A.S., Buckley, N.A., Nogrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(5), 297–317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>.

Andryushayev, O., Samoilo, Y., Hnatiuk, V., Ruban, O., Mariia, V., & Savokhina, M. (2024). Pharmacological and technological studies in the development of table composition with *Acorus calamus* leaf extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 49(3), 27–36. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.306558>.

Zaychenko, G., Belenichev, I., Hnatiuk, V., Doroshenko, A., Sinitsyna, O., Sulaieva, O., ... & Kobylak, N. (2023). Protective effect of vaginal resveratrol administration on joint tissues in ovariectomized rats: Targeting mTOR and caspase 3. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115176. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115176>.

Singh, D., Khan, M.A., & Siddique, H.R. (2024). Unveiling the therapeutic promise of natural products in alleviating drug-induced liver injury: Present advancements and future prospects. *Phytotherapy Research*, 38(1), 22–41. <https://doi.org/10.1002/ptr.8022>.

Derymedvid, L.V., Korang, L.A., Kalko, K.O., Vereitnova, V.P. (2020). Vpliv ekstraktu listya lepehi zvichaynoi (*Acorus calamus L.*) na pokasniki holestazy ta jovchovidilny funkciu pechinki za eksperimentalnogo hepatity [Effect of *Acorus calamus* leaf extract on cholestasis and biliary excretion at the experimental hepatitis]. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (2), 114–121 <https://doi.org/10.33250/14.02.114> (in Ukrainian).

Gerasesenko, A.N., Aghayeva, K.E. (2020). Roslinni hepatoprotectori. Monitoring fitopreparativ [Plant hepatoprotectors. Monitoring of phytopreparations]. *Medical and pharmaceutical sciences: an analysis of the present and a forecast of the future: book of abstracts of the Intern. Scient.-Pract. Conf., Dnipro, 13–14 Nov. 2020*, 86–90 (in Ukrainian).

Golovanova, I.A., Bielikova, I.V., Lyakhova, N.O. (2017). Osnovi medichnoi statistiki [Basics of medical statistics]: textbook for graduate students and clinical residents. Poltava. 113 p. [in Ukrainian].

Horalskyi, L.P., Khomych, V.T., Kononskyi, O.I., & Kononskyi, A.I. (2015). Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhennia u normi ta pry patolohii [Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in norm and at pathology]. Zhytomyr, Ukraine: «Polissia, 2015, 286 p. (in Ukrainian).

Zaremba, Ye., Smalyukh, O., & Zaremba, O. (2021). Efektivnist zastosuvannya hepatoprotectoriv u practice simeynogo likarya [Effectiveness of hepatoprotectors in the practice of a family doctor]. *Family medicine*, 1(93), 67–71 <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2021.231939> (in Ukrainian).

Kutiev, M.I., Saiko, I.V., & Soldatov, D.P. (2023). Rozrobka skladu ta tehnologii kapsul z ekstraktami kurkumi ta kulbabi hepatoprotectornoi dii [Development of the composition and technology of capsules with hepatoprotective turmeric and dandelion extracts]. *Modern achievements of pharmaceutical technology: collection of scientific works of X Intern. Scient.-Pract. Conf., Kharkiv, May 10–11, 2023*, 108 (in Ukrainian).

Levchenko, V.I., Golovakha, V.I., Kondrakhin, I.P., Rublenko, M.V., Sakhniuk, V.V., Tsvilikhovskiy, M.I., ... & Chub, O.V. (2010). Metodi laboratornoi klinichnoi diagnostiki hvorob tvarin [Methods of laboratory clinical diagnosis of animal diseases]: textbook. Kiev: Agrarna osvita. 437 p. (in Ukrainian).

Levanda, L.I., Opanasenko, M.S., Tereshkovich, O.V., Konik, B.M., Kshanovskiy, O.E., Kalenichenko, M.I., ... & Demus, R.S. (2017). Pobichna dia likarskih zasobiv yak factor uskladnennogo perebigy perioperacijnogo periody [Side effects of drugs as a factor in the complicated course of the perioperative period]. *Ukrainian Pulmonology Journal*, 2-ed., 39–44 <https://doi.org/10.31215/2306-4927> (in Ukrainian).

Dumenko, T.M., Yavorovsky, A.P., Skaletsky, Yu.M., Brukhno, R.P., Zinchenko, T.O., & Regan, M.M. (2020). Prioritetni problemi systemi pharmaconaglady v phormyvani bezpeki pacientiv i likarnyanogo seredovishcha [Priority problems of the pharmacovigilance system in formation of patient and hospital environment safety]. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (4), 251–259. <https://doi.org/10.33250/14.04.251> (in Ukrainian).

Ruban, O., Hnatiuk, V., Andryushayev, O. et al. *Sposib otrimannya farmaceutichnoi kompozicii u formi tabletok do sklady yakoi vhodit syhii ekstrakt listya airy zvichainogo ta tverda disperzia kvercetiny dlya likyvania zapalnih ta virazkovih zahvoryvan shlunkovo-kishkovogo traktu* (Patent Ukraini 153794) [The method of obtaining a pharmaceutical composition in the form of tablets, which includes a dry extract of *Acorus calamus* leaves and a solid dispersion of quercetin, for the treatment of inflammatory and ulcerative diseases of the gastrointestinal tract (Patent of Ukraine 153794)]. Ukrainian National Office for Intellectual Property and Innovations. Retrieved from: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=search> (in Ukrainian).

Tokarchuk, O., Struk, O., & Grycyk A. (2019). Likarski roslini – prirodni hepatoprotectori [Medical plants – natural hepatoprotectors]. *State and prospects of food science and industry: proceeding of the V Intern. Scient. and Techn. Conf. (Ternopil, 10–11 Oct. 2019)*, 47–47 [in Ukrainian].

Yaremenko, M.S., & Gontova, T.M. (2018). Porivnalniy analiz elementarnogo sklady kornevisha ta listya lepehi zvichainoi [Comparative analysis of the elemental composition of the rhizomes and leaves of *Acorus calamus*]. *Scientific and technical progress and optimization of technological processes of drug creation: materials of the VII of the Intern. Scient.-Pract. Conf., Sept. 27–28, 2018, Ternopil, TDMU*, 57–58 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 05.09.2024.

Стаття прийнята до друку 28.10.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Самойлов Є.Л. – збір і аналіз літератури, проведення дослідження, статистичний аналіз даних, написання статті, оформлення статті;

Гнатюк В.В. – концепція і дизайн дослідження, коректування статті, остаточне затвердження статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

med.jur.ev@gmail.com